БИОМАРКЕР ПРОКАЛЬЦИТОНИН КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19

Эргашов Максуджон Музаффарович
Бухарский государственный медицинский институт имена Абу Али ибн Сино

Аннотация. *Изучено значение прокальцитонина (ПКТ) как биомаркера для оценки: риска бактериальной инфекции, прогрессирования заболевания, своевременного назначения антибактериальных препаратов и продолжительности курса антибактериальной терапии. Синтез ПКТ: у здоровых людей синтез ПКТ происходит в С – клетках щитовидной железы, где он полностью превращается в активную форму – кальцитонин. За счет своего полного превращения ПКТ не обнаруживается в крови здоровых людей и его количество не превышает 0,05нг/мл. При попадании липополисахарида (ЛПС) микроорганизма, являющегося эндотоксином в кровь человека, активируется процесс синтез ПКТ. В течение 2-6 часов его уровень в крови быстро повышается в несколько раз. Рост ПКТ происходит как под воздействием ЛПС, так и за счёт выброса медиаторов воспаления ИЛ – 6, ТНФ –alpha, СРБ, и т.д.*

Цель исследования. *Изучение уровня прокальцитонина в сыворотке крови для решения о начале и отмене антибактериальной терапии, а также для установления прогрессирования тяжести заболевания у пациентов COVID-19.*

Ключевые слова: *SARS-CoV-2, COVID-19, ПКТ, антибактериальные препараты.*

Материалы и методы. С 10 июня по 12 сентября 2020 года в Бухарскую областную инфекционную больницу было госпитализировано 120 пациентов. Пациенты были разделены на тяжелых больных (n=60) и пациентов со среднетяжелыми формами (n=60). Из них 12 (20.0%) пациентов были госпитализированы в отделение интенсивной терапии.

Концентрация ПКТ была определена с помощью метода ИФА с использованием наборов реагентов ПКТ –ИФА-БЕСТ. Пациентам со средней степенью тяжести и тяжелой формой исследование проводили на 2-ой день при поступлении, 3 и 5-й день лечения. За верхнюю границу нормы принимали концентрацию, равную 0,05 нг/мл.

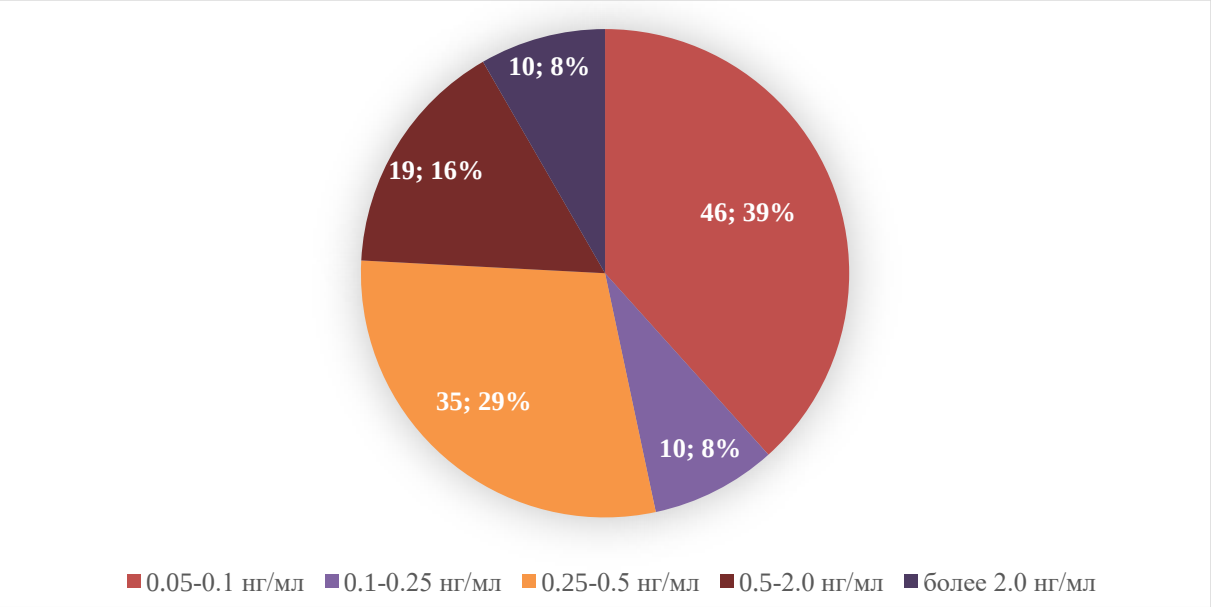
Актуальность. COVID-19 – это заболевание, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2. [1, 2]. Новая коронавирусная SARS-CoV-2 стала серьезной проблемой во всем мире. Появившись в 2019 г. в Китае и приведя к пандемии, SARS-CoV-2 из семейства коронавирусов поставил человечество и в первую очередь медико-биологические науки перед сложнейшей проблемой борьбы с новым инфекционным агентом. У большинства пациентов с COVID-19 развиваются симптомы респираторной инфекции, у некоторых из них они

прогрессируют до более тяжелого системного заболевания, характеризующегося устойчивой лихорадкой, острым повреждением легких с острым респираторным дистресс-синдромом, полиорганной недостаточностью, шоком и высокой летальностью [3, 4, 5]. ПКТ – был открыт в 1984 г. как предшественник (прогормон) кальцитонина. ПКТ - это гликопротеин, состоящий из 116 аминокислот, молекулярная масса 12793 Да. В норме ПКТ подвергается расщеплению на три фрагмента: 1) кальцитонин (32 аминокислотных остатка), 2) катакальцин (21 аминокислотный остаток) и 3) N - концевой пептид (57 аминокислотных остатков). Кальцитонин – это пептидный гормон, синтезируемый преимущественно парафолликуллярными С-клетками щитовидной железы, а также в небольшом количестве и в других органах, наиболее заметно - в легких. ПКТ был предложен в высоко цитируемых исследованиях в качестве потенциально ценного биомаркера сыворотки для диагностики бактериальных инфекций в целом [6]. Установлено, что уровень ПКТ коррелирует с риском соответствующих бактериальных инфекций и снижается после выздоровления [7]. До COVID-19 было показано, что алгоритмы контроля над противомикробными препаратами (AMS) на основе ПКТ в сыворотке крови эффективны при различении бактериальных и небактериальных инфекций дыхательных путей, что приводило к повышению смертности, меньшему использованию антибиотиков и снижению риска заражения. побочные эффекты антибиотиков [8, 9]. При COVID-19 первоначальные сообщения о пользе ПКТ поступали от госпитализированных пациентов, у которых было обнаружено, что ПКТ коррелирует с тяжестью заболевания, более длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и смертностью в стационаре, а также с рядом других биохимических маркеров [9, 10, 11]. ПКТ при коронавирусной инфекции с поражением респираторных отделов легких находится в пределах референсных значений [12]. Повышение ПКТ свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при бактериальных осложнениях. Накапливающиеся данные показывают, что более 80% пациентов с COVID-19 получают лечение антибиотиками, поскольку выявить пациентов с COVID-19 без сопутствующей бактериальной инфекции, у которых можно было бы безопасно прекратить прием антибиотиков затруднительно. Однако последние клинические данные показывают, что прокальцитонин может помочь в оценке состояния этих пациентов и снизить ненужное использование антибиотиков [13, 14, 15]. Цель исследования. Изучение уровня ПКТа в сыворотке крови для решения начала и отмены антибактериальной терапии, а также для установления прогрессирования тяжести заболевания у пациентов COVID-19. В частности, при наблюдении 20 пациентов с указанным диагнозом, подтвержденным микробиологически, было

найдено, что ПКТ как маркер указанной пневмонии имел чувствительность 78% и специфичность 97%. СРБ – имел чувствительность 56% и специфичность – 91%. По мнению авторов, «измерение уровней ПКТ может быть надежным методом диагностики пневмонии, связанной с ИВЛ, исключающим ложно положительные результаты» (16, 17). По данным ретроспективного исследования Zhou F. et al., признаки сепсиса имелись более чем у половины пациентов с известными исходами, госпитализированных по поводу COVID-19. ПКТ, как биомаркер бактериальной коинфекции, может использоваться для наблюдения за пациентами с тяжелым COVID-19 для раннего выявления прогрессирования заболевания, связанного с вторичными инфекциями [18, 19]. Повышенный уровень ПКТ был ассоциирован с более высоким риском летального исхода (ОШ 13,15; 95%-ный ДИ 1,81-104,40). СРБ, ПКТ и цитокины являются ценными биомаркерами для прогнозирования течения пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2. Эти биомаркеры могут помочь выявить пациентов с более высоким риском развития тяжелой пневмонии и тех, кому может помочь более агрессивное лечение, более 70% пациентов имели уровень ПКТ менее 0,25 нг/мл, при этом бактериальные возбудители при госпитализации не обнаружены [20, 21]. Показано, что уровень ПКТ в плазме может применяться в качестве дополнительного критерия тяжести ВП. Использование ПКТ совместно со шкалой прогноза и степени тяжести ВП CURB-65 безопасно сокращает долю госпитализируемых пациентов, а также помогает скорректировать и сократить использование антибиотиков. В вышеуказанном исследовании уровень ПКТ> 0,15 нг/мл был лучшим критерием, определявшим необходимость госпитализации [22]. В группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 у 92,3% пациентов уровень ПКТ составил> 1 нг/мл. При оценке исходов отмечено, что у пациентов, умерших в ОРИТ, ПКТ был достоверно выше – 1,89 нг/мл (1,53-8,67), чем у переведенных из ОРИТ в коечное отделение – 0,17 нг/мл (0,05-1,06). При этом уровни ПКТ как маркера, указывающего на бактериальную инфекцию, не были повышены у большинства пациентов с COVID-19, что указывает на вирус-ассоциированное поражение легких [23]. Другим важным звеном патогенеза COVID-19 является вирусное поражение сосудов микроциркуляторного русла. При этом наблюдается полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, ветвей легочных артерий и сладж эритроцитов, а также периваскулярные и интраваскулярные кровоизлияния [24]. Мы стремились определить роль ПКТ и СРБ в выявлении бактериальной коинфекции у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19. Сывороточные уровни СРБ и PCT имеют значительную корреляцию с тяжестью COVID-19 и могут использоваться в качестве независимых факторов для прогнозирования риска заболевания. Сывороточные уровни СРБ и ПКТ позволяют эффективно оценить тяжесть заболевания и предсказать исход у пациентов с COVID-19. Исследование уровня СРБ в сыворотке крови является обязательным

лабораторным исследованием. Поскольку уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом развития пневмонии. ПКТ является хорошо известным диагностическим маркером бактериальной инфекции. [24, 25]. Для коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, характерно развитие тромбозов сосудов и тромбоэмболии легочной артерии [26]. Эффективность лечения оценивалась как недостаточная, если после 3-ёх дней лечения не отмечалось уменьшения уровня ПКТ в сыворотке крове на 50%. В таких случаях, где не наблюдалось снижения уровня ПКТ можно предполагать, что лечения не даёт ожидаемого эффекта [27, 28].

Результаты. **По результатам лабораторных данных было выяснено, что у 64 (53,3%) из 120 наблюдаемых пациентов содержание ПКТ составила 0.05-0.1 нг/мл – у 46 (38.33%) пациентов, 0.1-0.25 нг/мл – у 10 (8.33%), 0.25-0.5 нг/мл – у 35 (29.18%), 0.5-2.0 нг/мл – у 19 (15.83%), и более 2,0 нг/мл – у 10 (8.33%).**



Концентрация ПКТ в крови у пациентов, инфицированных COVID-19.

Эти анализы были получены в течение первых 48-72 часов от начала заболевания. И на основании содержания ПКТ в сыворотке крови они условно были разделены на 3 группы. В дальнейшем анализы повторяли на 3-й, 5-й день, у тяжелых больных уровень ПКТ исследовали и на 7-й день лечения. Больные, у которых уровень ПКТ определялся свыше 0,1 нг/мл расценивались как имеющие ко-инфекцию и им были рекомендованы для лечения антибиотики (комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты, цефалоспорины 2-3 поколения), тяжелым больным меропенем и респираторные фторхинолоны (левофлоксацин). Эффективность лечения оценивалась как недостаточная, если после 3-ёх дней лечения не отмечалось уменьшения

уровня ПКТ в сыворотке крови на 50%. Следовательно, необходимо изменять тактику антибактериальной терапии. Если же уровень ПКТ снижается, это будет означать, что лечение дало ожидаемый результат. Как только произойдет снижение количества ПКТ примерно на 80-90% от пикового уровня, рекомендуется прекращение антибактериальной терапии.

Технологическая информация	
Подготовка к исследованию	Специальной подготовки не требуется
Материал для исследования	Сыворотка
Метод исследования	Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay (CMIA), Хемилюминесцентный иммуноанализ с микрочастицами.
Сроки исполнения	-
Единицы измерения: Альтернативны единицы: Пересчет единиц:	нг/мл мкг/л нг/мл = мкг/л
Нижний предал обнаружения (Чувствительность метода)	0.02 нг/мл

Таблица. Результат определения уровней при ПКТ.

Результаты исследования показали, что у 46 (71,9%) пациентов первой группы, находящихся под наблюдением, отмечалось достоверное снижение уровня ПКТ, который не отличался от нормы, у 8 (12,5%) пациентов содержания ПКТ оставалось в неизмененном уровне. Тогда как у 10 (15,6%) пациентов наблюдалось повышение уровня ПКТ в сыворотке крови и им была назначена антибактериальной терапии.

У 38 (82,6%) пациентов 2–й группы, получавших антибактериальные препараты, как в случаях ко-инфекции, содержание ПКТ снизилось на 50%, а у 8 (17,4%) пациентов уровень ПКТ оставался достоверно высоким. Только у 3 (30%) пациентов из 10 тяжелобольных отмечался положительный результат. Когда на фоне антибактериальной терапии на 3-ий день лечения не наблюдалось снижения уровня ПКТ, для лечения этих больных была назначена другия комбинация антибактериальных препаратов.

Выводы:

1. Прокальцитонин является биомаркером для оценки риска бактериальной инфекции и прогрессирования заболевания.

2. Уровень прокальцитонина может служить биомаркерам присоеденения бактериальной инфекции к COVID–19 и определять своевременное назначение антибактериальных препаратов и продолжительность курса антибактериальной терапии.

3. В исследовании была оценена экономическая эффективность алгоритима на основе использования прокальцитонина било обнаружено снижение длительности пребывания в стационаре количество посевов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Lu H., Stratton C.W., Tang Y.-W.: Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. J. Med. Virol., 2020; 92: 401–402.

2. Oblokulov, A. R., Niyozov, G.E. (2020) Clinical and epidemiological characteristics of patients with COVID-19. International Journal of Pharmaceutical Research; 12(4):3749-3752.

3. Oblokulov, A.R., Husenova, Z. Z., & Ergashev, M. M. (2021). Procalcitonin as an indicator of antibacterial therapy in covid-19. Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 5220-5224.

4. Cao Y., Liu X., Xiong L. et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. J. Med. Virol., 2020; doi: 10.1002/jmv.25 822.

5. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY (2006) Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 34(7):1996–2003.

6. Kutz A, Briel M, Christ-Crain M, et al. Prognostic value of procalcitonin in respiratory tract infections across clinical settings. Critical Care (London, England) 2015;19 (1):74.

7. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev.2017;10:CD007498.

8. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020;130(5):2620-

9. Oblokulov, A.R., Husenova, Z. Z., Ergashev, M. M. (2021). Clinical and epidemiological characteristics of patients with SARS-Cov-2, COVID 19 infection. New day in medicine - Bukhara, 2021. - №2(34/3)202. P.- 270-273.

10. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, Jackson AIR, Celinski M, Dushianthan A, et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. J Glob Antimicrob Resist. 2020; 22:782-4.

11. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020;368:m1091.

12. Oblokulov Abdurashid Rakhimovich, Kholov Uktam Asadovich, Niyozov Gulom Eshmuradovich, Ergashov Maqsud Muzaffarovich, Khusenova Zilola

Zakhirovna. (2021). Extrapulmonal manifestations of COVID – 19. "Infection, immunity and pharmacology –scientific and practical journal - Tashkent, 2021. - №1/2021. P.-62-66.

13. Guan, W., Ni, Z., Hu, Y. et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China // N Engl J Med. 2020; 382 (18): 1708-1720.

14. Williams EJ et al. (2020) Routine measurement of serum procalcitonin allows antibiotics to be safely withheld in patients admitted to hospital with SARS-CoV-2 infection. medRxiv. doi. org/10.1101/2020.06.29.20136572.

15. Niyazov G.E., Oblokulov A.R., Pondina A.I. et al. (2020) Clinical and epidemiological characteristics of COVID-19 patients // New Day in Medicine. №4 (32) 110-115 p.

16. Meisner M. Procalcitonin – biochemistry and clinical diagnosis. Bremen: UNI-MED; 2010. 128 p.

17. https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/kliniko-laboratornaya-kharakteristika-covid-19/#ixzz8EXFJ8Wkc.

18. Wolfisberg S., Gregoriano C., Schuetz P. Procalcitonin for individualizing antibiotic treatment: an update with a focus on COVID-19. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 2022, vol. 59, no. 1, pp. 54-65. doi: 10.1080/10408363.2021.1975637.

19. Zhou F., Yu T. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet, 2020, vol. 395 (10229), pp. 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

20. Oblokulov A.R., Musaeva D.M., Elmuradova A.A. (2020) Clinical and epidemiological characteristics of the new coronavirus infection (COVID-19). // New Day in Medicine. №2 (30/2) p.110-115.

21. España P., Capelastegui A. et al. Population Study of Pneumonia (PSoP) Group. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 31, № 12. – P. 3397-3405. doi: 10.1007/s10096-012-1708-5.

22. Ergashov M.M. (2023) The importance of C-reactive protein, Procalcitonin, and cytokines in determining the prospect of SARS-COV-2-associated pnumonia. // Galaxy International Interdisciplinary Reasearch Journal (GIIRJ). Volume: 11 Issue: 04, April (2023), ISSN: 2347-6915 P. 480-483.

23. Zhang G., Hu C. et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. J. Clin. Virol., 2020, no. 127, pp. 104364. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104364.

24. Эргашов М.М., Бобомуротова Б.М. Прокальцитонин - перспективный диагностический маркер для управления антибактериальными терапии при COVID-19 Лучшие интеллектуальные исследования. Часть-6, Том-1. Ст. 89-94, 2023.

25. Miesbach W., Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. Clin Appl Thromb Hemost. 2020; 26:1076029620938149. DOI:10.1177/1076029620938149.

26. Ergashov M.M. (2023) The importance of C-reactive protein, Procalcitonin, and cytokines in determining the prospect of SARS-COV-2-associated pnumonia. // Horizon Journal of Humanity and Artificial Intelligence. Volume: 02 Issue: 06 | 2023, ISSN: 2835-3064 pages 167-171.

27. Ribes A., Vardon-Bounes F., Mémier V. et al. Thromboembolic events and Covid-19. Adv Biol Regul. 2020; 77:100735. DOI: 10.1016/j.jbior.2020.100735.

28. Ergashov M.M. The role of the procalcitonin test in the diagnosis and treatment of COVID – 19. III International Book Edition – The Best Young Scientist 2021. Volume: IX. P. 40-42.