

## А. В. Демчук, А. С. Середюк ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОКАЛЬЦИТОНІНУ ДЛЯ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова  
Медичний центр Святої Параскеви м. Львів

### ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОКАЛЬЦИТОНІНУ ДЛЯ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ

А. В. Демчук, А. С. Середюк

Резюме

Негоспітальна пневмонія (НП) є одним з найбільш поширених захворювань у сучасному світі і залишається викликом для системи охорони здоров'я. У дослідженнях прокальцитонін (ПКТ) показав гарну чутливість та специфічність для визначення бактеріального запалення від небактеріальних причин. У багатьох РКД був використаний рівень ПКТ > 0,25 нг/мл як індикатор можливої бактеріальної інфекції при НП та необхідності продовження початку або продовження антимікробної терапії.

Рекомендації ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2023 року щодо лікування важкої НП пропонують використовувати ПКТ разом із клінічною оцінкою для визначення моменту зупинення антимікробної терапії. Використання ПКТ також дозволяє зменшити тривалість антибіотикотерапії без негативного впливу на кінцевий результат лікування, і зменшити загальну вартість лікування пацієнта в умовах стаціонару або відділення інтенсивної терапії.

Рівень ПКТ у крові залишається незмінним у дітей, вагітних жінок, а також людей похилого віку. Водночас використання ПКТ має відомі обмеження, при яких спостерігаються хибнонегативні або хибнопозитивні результати.

Під час пандемії COVID-19 були отримані дані щодо підвищеного рівня ПКТ у пацієнтів із важким та ускладненим перебігом SARS-CoV-2 інфекції.

Використання ПКТ як біомаркера має також потенціал разом із іншими тестами, особливо УЗД легень для негоспіталізованих та ПЛР тестування (респіраторна панель) для госпіталізованих пацієнтів. Це дозволяє приймати обґрунтовані рішення щодо необхідності початку або продовження антибіотикотерапії в умовах глобальної зростання стійкості до антимікробних препаратів та обмежених ресурсів.

**Ключові слова:** прокальцитонін, негоспітальна пневмонія, антибактеріальна терапія.

Укр. пульмонол. журнал. 2024;32(4):11–20.

### EXPEDIENCY OF MEASURING PROCALCITONIN FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

A. V. Demchuk, A. S. Serediuk

Abstract

Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the most common diseases in modern world and remains a significant challenge for health-care system. In studies, procalcitonin (PCT) has demonstrated a good sensitivity and specificity in distinguishing bacterial inflammation from non-bacterial causes. Many randomized controlled trials (RCTs) have used a PCT level >0.25 ng/ml as an indicator of possible bacterial infection in CAP, prompting the initiation or continuation of antimicrobial therapy.

The 2023 ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe CAP recommend using PCT in conjunction with clinical assessment to determine the optimal timing for discontinuing antimicrobial therapy. The use of PCT can also reduce the duration of antibiotic therapy without negative impact on treatment outcomes, thereby lowering the overall cost of care in both hospital and intensive care unit (ICU) settings.

PCT levels in the blood remain consistent in children, pregnant women, and the elderly. However, PCT testing has known limitations, including the possibility of false-negative or false-positive results.

During the COVID-19 pandemic, there were obtained data in different trials on elevated PCT levels in patients with severe and complicated SARS-CoV-2.

The potential of PCT as a biomarker is further enhanced when combined with other tests, such as lung ultrasound for outpatients and PCR testing (respiratory panel) for inpatients. These capabilities enable informed decisions regarding the initiation, continuation, or discontinuation of antibiotic therapy, particularly in the context of global antimicrobial resistance and limited healthcare resources.

**Key words:** procalcitonin, community-acquired pneumonia, antibiotic therapy.

Ukr. Pulmonol. J. 2024;32(4):11–20.

Демчук Анна Василівна

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини

Професор кафедри, доктор медичних наук,

м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна

Тел. +38 050 445 48 75, avdemchuk@yahoo.com

Anna V. Demchuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

MScD, professor of the Propedeutic to Internal

Medicine Department,

56, Pirogov str., Vinnytsya, 21018, Ukraine

Phone: +38 050 445 48 75, avdemchuk@yahoo.com

### Вступ

Негоспітальна пневмонія (НП) є одним з найбільш поширених захворювань в клінічній практиці. Щороку у США 4,5 мільйони пацієнтів звертаються за медичною допомогою з цим захворюванням, і близько 1,5 мільйони потребують госпіталізації, з яких майже 5 % отримують лікування в умовах відділення інтенсивної терапії через розвиток шоку або важкої легеневої недостатності з потребою в інвазивній або неінвазивній вентиляції легень [1, 2]. В Європі інфекції нижніх дихальних шляхів були визнані п'ятою найпоширенішою причиною смерті

Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у глобальному дослідженні — 0,23 мільйона (2,3 %) смертей щороку [3, 4].

В Україні, за даними офіційної статистики, у 2017 році захворюваність дорослих на пневмонію склала 384 випадки/100 тис. населення, а смертність — 11,7 на 100 тис. населення [5]. Показник лікарняної летальності при пневмонії в Україні у 2018 р. склав 1,59 випадки/100 тис. дорослого населення, при середній тривалості лікування 11,83 дні [6]. Згідно оцінок останньої версії Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) у 2021 році смертність в Україні при інфекціях нижніх дихальних шляхів (окрім туберкульозу) у пацієнтів старше 20 років склала приблизно 15,99 на 100

тисяч населення, а захворюваність — 2008,88 випадки/100 тис. населення [7].

Запорукою успішного лікування НП є призначення ефективної антибіотикотерапії. Однак протягом останніх десятиліть внаслідок нераціонального використання антибіотиків розвивається та швидко поширюється, набуваючи глобального характеру, антибіотикорезистентність збудників НП. Визначення найбільш ефективної тривалості відповідної антибіотикотерапії запобігає формуванню стійкості збудників, зменшує ймовірність побічних ефектів, несприятливих лікарських взаємодій, зберігаючи позитивний результат лікування. В рекомендаціях ERS/ESICM/ ESCMID/ALAT 2023 року щодо лікування важкої НП для визначення тривалості антибіотикотерапії поряд з клінічною оцінкою динаміки перебігу захворювання пропонується контроль рівня прокальцитоніну, підвищення якого є одним із маркерів системної бактеріальної інфекції [8].

Прокальцитонін (ПКТ) — це поліпептидний попередник гормону кальцитоніну, вперше ідентифікований у 1970-х роках. ПКТ може вироблятися у багатьох органах, а також у макрофагах як відповідь на запальний стимул [9]. Його концентрація починає зростати через 3–4 години, досягаючи піку через 24 години, період напіввиведення складає від 22 до 35 годин [10]. Оскільки синтез ПКТ не залежить від стану функції печінки, на нього не впливає наявність хронічного захворювання цього органу (наприклад, цирозу), яке супроводжується зниженням синтетичної функції [11]. Хоча ПКТ є невеликою молекулою, гостре порушення функції нирок супроводжується збільшенням його концентрації в сироватці крові. І відповідно проведення замісної терапії (гемодіаліз, перитонеальний діаліз) чи відновлення функції нирок супроводжується зниженням рівня ПКТ, що ускладнює процес інтерпретації [12].

ПКТ вже більше десятиліття розглядається як маркер бактеріального запалення, який дозволяє відрізнити важкі бактеріальні інфекції від грибкових чи вірусних [13]. Важливо, що як і будь-який діагностичний інструмент, використання ПКТ повинно бути вбудовано в клінічні алгоритми, адаптовані до типу та особливостей перебігу інфекції у пацієнта. Однак рівень доказовості відрізняється при різних нозологіях.

У 2019 році було підтверджено роль ПКТ як прогностичного маркера при сепсисі у дослідженні з 248 пацієнтами, у 185 з яких було підтверджено наявність інфекції дихальної або урогенітальної систем. У групі пацієнтів із сепсисом початковий ПКТ був значно вищим у тих, хто не вижив (23,2 нг/мл) порівняно з групою пацієнтів, яка одужала (8,1 нг/мл) зі статистичною значущістю ( $p = 0,005$ ) [14].

В іншому мета-аналізі ПКТ показав помірну цінність для діагностики сепсису, але був більш специфічним, ніж С-реактивний протеїн (0,77 проти 0,61) за однакової чутливості (0,80) [15].

В 2021 році у мета-аналізі Kim H., Roh Y. H., Yoon S. H. оцінили чутливість та специфічність ПКТ для бактеріального менінгіту у дітей. Вони склали відповідно 0,87 (95 % CI): 0,78–0,93) і 0,85 (95 % CI: 0,75–0,91). ПКТ також показав кращу діагностичну цінність для виявлення бактері-

ального менінгіту, ніж С-реактивний протеїн та рівень лейкоцитів [16].

У мета-аналізі Lee Y. C., Yeh H.T. (2024), який включав 7 досліджень, оцінено можливість використання ПКТ для підтвердження бактеріальної інфекції у онкологічних пацієнтів без нейтропенії. Загальна чутливість і специфічність визначення ПКТ склали, відповідно 60 % (95 % CI [45–74 %]) і 78 % (95 % CI [69–86 %]). Згідно висновку мета-аналізу, оцінка ПКТ повинна відбуватись не ізольовано, а разом з клінічною картиною та іншими лабораторними показниками [17].

Високий рівень ПКТ та С-реактивного протеїну у пацієнтів із гострим некротичним панкреатитом в умовах стаціонару пізніше 72 годин після госпіталізації є хорошими маркерами приєднання бактеріальної інфекції [18]. В іншому мета-аналізі було показано, що ПКТ є більш точним маркером пост-оперативних бактеріальних ускладнень, ніж С-реактивний протеїн при втручанні на підшлунковій залозі [19].

Докази доречного та перспективного використання ПКТ отримані при остеомієліті, діабетичній стопі, некротизуючому фасциїті, бактерійному менінгіті [20, 21].

При госпітальній або вентилятор-асоційованій пневмонії ПКТ використовують як біомаркер бактеріального запалення, коли його рівень збільшується вище 0,5 нг/мл. Зниження цього показника на 80 % і більше від початкового значення або нижче 0,5 нг/мл може свідчити про відсутність бактеріальної інфекції та стає підґрунтям для припинення антибіотикотерапії [22].

#### Клінічна ефективність використання ПКТ при НП

Одне з перших рандомізованих досліджень визначення ПКТ у пацієнтів з НП ProCAP було проведено в 2006 році Christ-Crain M., Stolz D. et al. [23]. Контрольна група ( $n = 151$ ) отримувала антибіотикотерапію згідно чинних рекомендацій. В групі ПКТ ( $n = 151$ ) пацієнтів розподілили на чотири підгрупи, залежно від концентрації маркера у крові. Рівень ПКТ 0,1 нг/мл або менше свідчив про відсутність у пацієнта бактеріальної інфекції, і пацієнти не потребували призначення антибіотиків. При рівні ПКТ від 0,1 до 0,25 нг/мл бактеріальна інфекція у пацієнта визначалась як малоімовірна, тому початок або продовження антибіотикотерапії не рекомендували. Рівень ПКТ від 0,25 до 0,5 нг/мл свідчив, що бактеріальна інфекція у пацієнта імовірна, а рівень вище 0,5 нг/мл — дуже імовірна, застосування антибіотикотерапії у цих групах було необхідним. Повторна оцінка клінічного стану та рівня ПКТ проводилась через 6–24 години після відміни антибактеріальних препаратів. В подальшому повторна оцінка рівня ПКТ проводилась через чотири, шість та вісім днів на фоні терапії, а кінцева оцінка лікування (клінічна оцінка, лабораторні та радіологічні дослідження) через шість тижнів. В результаті група ПКТ показала меншу частоту призначення антибіотиків під час госпіталізації (85 проти 99 %;  $p < 0,001$ ) і меншу тривалість антибіотикотерапії (медіана, 5 проти 12 днів;  $p < 0,001$ ) у порівнянні з контрольною групою. Показник успішного лікування був однаковим в обох групах — 83 %.

Вибрана в дослідженні ProCAP стратегія оцінки рівня ПКТ при інфекціях нижніх дихальних шляхів є найбільш

поширеною на сьогоднішній день за умови відсутності інших причин підвищення ПКТ (табл. 1) [10].

Таблиця 1

**Інтерпретація рівня прокальцитоніну при інфекціях нижніх дихальних шляхів**

Рівень прокальцитоніну (нг/мл)	Імовірність бактерійної інфекції
< 0,10	Дуже малоймовірно
0,10–0,25	Малоймовірно
0,25–0,50	Імовірно
>0,50	Дуже імовірно

В більшому дослідженні ProHOSP (Schuetz P., Christ-Crain M. et al., 2009) з 687 пацієнтами у групі ПКТ і 694 у групі контролю вивчалась можливість використання цього біомаркера при захворюваннях нижніх дихальних шляхів (НП, загострення ХОЗЛ, гострий бронхіт). З дослідження виключались пацієнти із важкою імуносупресією, які мали супутні інфекції, вживали наркотики, нещодавно перебували на стаціонарному лікуванні та мали важкі супутні захворювання. Виявлено, що у групі ПКТ тривалість прийому антибіотиків була коротшою (5,7 проти 8,7 днів), менша частота антибіотик-асоційованих побічних ефектів (19,8 % [n = 133] проти 28,1 % [n = 193]; різниця, -8,2 %; 95 % CI, -12,7 % до -3,7 %). Результат лікування та смертність були подібними в обох групах [24].

В дослідженні ProREAL (Albrich W. C., Dusemund F., Bucher V. et al., 2012) було включено 1759 пацієнтів (86,4 % з яких мали кінцевий діагноз інфекції нижніх дихальних шляхів), які перебували на стаціонарному лікуванні або лікувались амбулаторно (рис.1). В групі ПКТ було зафіксовано зменшення тривалості антибіотикотерапії (5,9 vs 7,4 днів; різниця, -1,51 днів; 95 % CI, -2,04 до -0,98; p < 0,001) без збільшення ризику ускладнень упродовж часу спостереження [25].

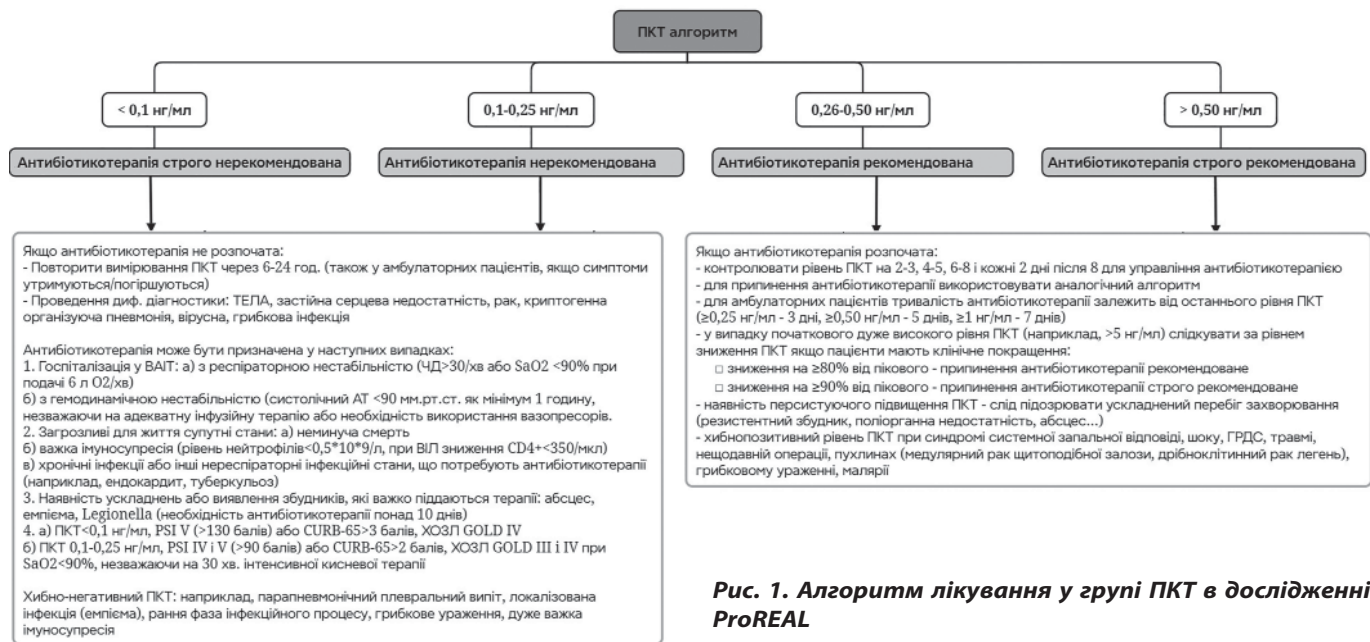
Подібний результат був досягнутий і в дослідженні PRORATA 2010 року, де вивчався алгоритм використання ПКТ в умовах відділення реанімації та інтенсивної

терапії (ВРІТ). Всього було включено 630 пацієнтів. В групі ПКТ інфекцію нижніх дихальних шляхів мали 71 % пацієнтів, в групі контролю – 74 %. Було досягнуто зменшення кількості днів невикористання антибіотиків (упродовж 28 днів) без збільшення частоти побічних ефектів [26].

У дослідження Перцевої Т. О. та співавт. (2013) було включено 40 пацієнтів із НП важкого перебігу, яким проводилась антимікробна терапія згідно національних рекомендацій в умовах ВРІТ, виконувалась клінічна оцінка та вимірювались С-реактивний протеїн та ПКТ у динаміці. Було доведено, що зниження ПКТ у два та більше разів в поєднанні з клінічним покращенням та позитивною рентгенологічною динамікою можна використовувати як критерії для припинення антибіотикотерапії [27].

Інший напрям проведених досліджень – використання ПКТ разом із ультразвуковим дослідженням легень (УЗДЛ). За даними проспективного обсерваційного дослідження Nazerian P., Cerini G., Vanni S. et al. (2016), загальна чутливість та специфічність поєднаного використання УЗДЛ та ПКТ для підтвердження діагнозу пневмонії склали 88,8 і 96,7 % відповідно [28].

Кокранівський огляд 26 досліджень з даними 6708 пацієнтів стосовно ініціації або відміни антибіотикотерапії при гострих інфекціях дихальних шляхів на підставі рівня ПКТ, який виконаний Schuetz P., Wirz Y. et al. (2017), показав нижчий рівень летальності (8,6 %) в групі з призначенням антибактеріальної терапії відповідно до рівня ПКТ, у порівнянні з групою контролю (10 %) (OR 0,83, 95 % CI 0,70–0,99, p = 0,037). Неefективність лікування була нижчою у групі використання ПКТ, але без статистичної значимості (23,0 % проти 24,9 % в контрольній групі, OR 0,90, 95 % CI 0,80–1,01, p = 0,068). Тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі та в умовах ВРІТ була однаковою. Водночас у групі використання ПКТ середня тривалість антибіотикотерапії була на 2,4 дні меншою (5,7 проти 8,1 дня, 95 % CI -2,71– -2,15, p < 0,001), та рідкішими були випадки антибіотик-асоційованих побічних ефектів (16,3 % проти 22,1 %, OR 0,68, 95 % CI 0,57–0,82, p < 0,001) [29].



**Рис. 1. Алгоритм лікування у групі ПКТ в дослідженні ProREAL**

За результатами мультицентрового проспективного дослідження Wesley H. Self, Robert A. Balk et al. (2017) медіана рівня ПКТ у пацієнтів із вірусною НП склала 0,09 нг/мл (IQR, < 0,05–0,54 нг/мл), із НП, яка спричинена атипівними бактеріальними збудниками (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, або *Legionella*) 0,20 нг/мл (IQR, < 0,05–0,87 нг/мл), а з НП, яка спричинена типовими бактеріальними збудниками 2,5 нг/мл (IQR, 0,29–12,2 нг/мл). Рівень ПКТ 0,1 нг/мл та менше мав чутливість 80,9 % та специфічність 51,6 % для ідентифікації будь-якого бактеріального збудника. Це показало, що при бактеріальній НП, яка викликана атипівними збудниками, використання ПКТ має суттєві обмеження [30].

В дослідженні амбулаторних пацієнтів з респіраторними інфекціями Lhopitallier L., Kronenberg A. et al (2021) довели, що використання алгоритму з ПКТ дозволяє зменшити частоту призначення антибіотиків на 26 % без впливу на безпеку пацієнтів у порівнянні зі звичайною моделлю надання допомоги. Водночас використання УЗДЛ в іншій групі не дозволило зменшити частоту призначення антибіотиків [31].

Використання ПКТ-алгоритму для пацієнтів із вентилятор-асоційованою пневмонією в умовах ВРІТ (Mazlan M. Z., Ismail M. A. H. et al., 2021) дозволило скоротити тривалість антибіотикотерапії до 10,28 днів у порівнянні із групою контролю (11,52 днів) [32].

В мета-аналізі Papp M., Kiss N., Vaka M. et al. (2022) було проведено оцінку впливу ПКТ-алгоритму в умовах ВРІТ у порівнянні із стандартною терапією. Авторами було включено 26 РКД з 9048 пацієнтами, із них 20 досліджень — пацієнти із сепсисом, НП або іншою підтвердженою інфек-

цією, а ще два — з вентилятор-асоційованою пневмонією. В результаті, у групі ПКТ тривалість антибіотикотерапії була на 1,79 днів менша (95 % CI: –2,65, –0,92), 28-денна летальність на 16 % нижча (OR 0,84, 95 % CI: 0,74, 0,95), але частота рекурентних інфекцій на 36 % вища (OR 1,36, 95 % CI: 1,10, 1,68), аніж у стандартній групі [33].

У дослідженні PROPAGE (2022), в якому проводилась оцінка ролі ПКТ для визначення часу завершення антибіотикотерапії у госпіталізованих пацієнтів з НП віком > 80 років, досягнуто скорочення прийому антибіотиків на 2 дні без різниці з групою контролю у результаті лікування [34].

У мета-аналізі Hoult G., Gillespie D. (2022) було проаналізовано роль ПКТ при загостреннях ХОЗЛ. Автори дійшли до висновку, що докази щодо цінності ПКТ помірні, і поки неможливо рекомендувати його використання у щоденній практиці [35].

В кінці 2023 року були опубліковані результати РКД, яке проводилось в умовах ВРІТ для дорослих пацієнтів (n = 451) із інфекцією нижніх дихальних шляхів. Його особливістю було те, що для визначення необхідності антибіотикотерапії використовувалась не лише оцінка рівня ПКТ, а й полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) тестування (респіраторна панель). Хоча у дослідженні не вдалось зменшити частоту призначення антибіотиків, але використання ПКТ дозволило зменшити тривалість антибіотикотерапії [36].

Наразі в Швейцарії продовжується дослідження PLUS-IS-LESS [37], в якому в умовах відділення невідкладної допомоги 10 лікарень тестується алгоритм PLUS із використанням клінічної обстеження за Van Vugt [38], ПКТ та УЗДЛ для оцінки необхідності призначення анти-

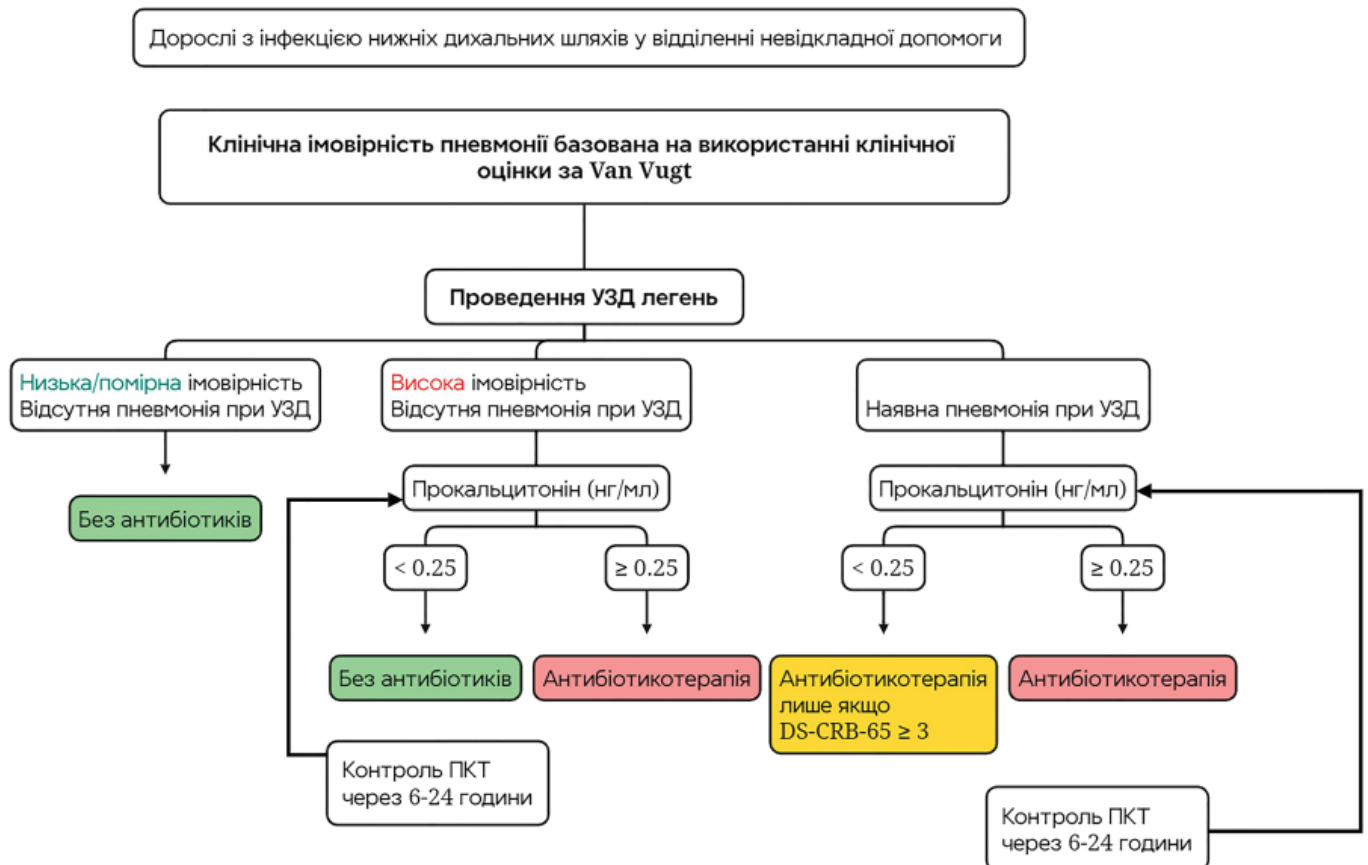


Рис. 2. Алгоритм PLUS у дослідженні PLUS-IS-LESS

біотикотерапії та впливу його на результат лікування, тривалість госпіталізації та частоту побічних ефектів (рис. 2).

У Великобританії планується старт дослідження VATCH, яке буде вивчати ефективність додаткового визначення ПКТ-стратегії у дітей, госпіталізованих з приводу встановленої або підозрюваної бактеріальної інфекції. Окрім базових параметрів (тривалість лікування, летальність, повторна госпіталізація, відновлення антибіотикотерапії) планується також оцінити потенціал використання ПКТ для переведення пацієнтів з внутрішньовенного на пероральний прийом антимікробних препаратів [39].

### Використання ПКТ при COVID-19

Із початком пандемії COVID-19 почалось вивчення перспектив ПКТ для уникнення зайвої антибіотикотерапії у цих пацієнтів. Ще в 2021 році в мета-аналізі (Melo A. K. G., Milby K. M. et al.) було показано, що рівень ПКТ був істотно вищим у пацієнтів, які не вижили. Автори це пов'язали з тим, що імовірно у цієї групи відбулось прогресування сепсису, пов'язаного з приєднанням супутньої бактеріальної інфекції [40].

В мета-аналізі Mahat R. K., Panda S. et al. (2021) продемонстровано аналогічне підвищення ПКТ у пацієнтів із важким COVID-19. Це супроводжувалось наростанням IL-6, IL-1 $\beta$ , і TNF- $\alpha$ , які свідчили про появу синдрому вивільнення цитокінів ("цитокінового шторму") [41].

Трихліб В. І. та співавт. (2021) проаналізували лабораторні, клінічні та рентгенологічні дані 60 пацієнтів з НП і 61 з COVID-19. Зокрема середнє значення ПКТ у групі пацієнтів з COVID-19 становило 0,134 нг/мл, що було істотно менше, ніж у групі пацієнтів з НП (0,629 нг/мл,  $p < 0,001$ ) [42].

За даними Гомелюк Т. М., Марущак М. І. (2022), виявлено збільшення рівня ПКТ у групах пацієнтів з більше важкою НП та вищим індексом коморбідності Чарлсона [43]. ПКТ також використовувався як маркер запального бактеріального процесу у дослідженні Грижак І. Г., Пришляк О. Я. та співавт., де оцінювалась ефективність застосування тоцилізумабу у пацієнтів із важким перебігом COVID-19. Показники ПКТ фіксувались в діапазоні 0,6–4,7 нг/мл [44].

В мета-аналізі Kumar A., Karn E. et al. (2022) було проаналізовано 32 дослідження з 13154 пацієнтами, у яких було діагностовано COVID-19. Авторами було встановлено, що підвищення рівня ПКТ  $> 0,1$  нг/мл у момент госпіталізації передбачає гірший прогноз та більш важкий перебіг захворювання для пацієнта [45]. До подібного висновку прийшли і автори іншого мета-аналізу (Vazzana N., Diraola F., Ognibene S.), в який було включено 3492 пацієнти з 14 досліджень. Підвищений рівень ПКТ асоціювався з вторинною бактеріальною інфекцією, частота якої коливалася від 4,7 % до 19,5 %, і була пов'язана з підвищеним ризиком тяжкого перебігу та летального наслідку (OR: 20,8; 95 % CI: 11,6–37,4) [46].

Важкий перебіг коронавірусного захворювання характеризується розвитком імунної гіперактивації та синдромом масивного вивільнення цитокінів, одним з яких є IL-6 [47].

В мета-аналізі Cao B., Jing X. et al. (2022) було оцінено підвищення лабораторних маркерів у пацієнтів із важким перебігом хвороби. Окрім суттєвого наростання ПКТ, було зафіксовано зростання С-реактивного протеїну, IL-6, АЛТ, АСТ, ЛДГ, нейтрофілів, креатинкінази, IL-4, IL-10 та амілоїду А, що свідчило про ознаки системного запального процесу [48].

За даними мета-аналізу Wei S., Wang L., Lin L., Liu X. (2023), в який було включено 5 досліджень (2775 пацієнтів) для оцінки ризику ко-інфекцій у хворих з COVID-19 відповідно до підвищення рівня ПКТ, виявлено низьку цінність цього показника для підтвердження бактеріальної ко-інфекції (AUC=0,72, SEN=0,60, і SPE=0,71). Однак при низькому рівні ( $< 0,5$  нг/мл) ПКТ є зручним інструментом для її виключення (прогностична значущість негативного результату складала 93 %) [49].

Використання алгоритму з ПКТ та тестуванням з мультиплексною полімеразною ланцюговою реакцією на широкий спектр респіраторних збудників вивчалось у дослідженні MULTICOV з 194 пацієнтами із критично важким COVID-19. У групі ПКТ не було досягнуто істотного зменшення тривалості та частоти призначення антибіотиків [50].

### Економічна ефективність використання ПКТ

Станом на зараз є обмежені дані щодо економічної ефективності використання ПКТ, хоча в багатьох дослідженнях схеми менеджменту з його активним використанням в порівнянні із стандартною практикою демонстрували зниження загальної вартості лікування.

В 2013 році дослідження (Smith K. J., Wateska A. et al.) показало, що використання протоколу з ПКТ в стаціонарних умовах для дорослих пацієнтів із НП є дорожчим на \$10–54, аніж стандартна схема діагностики та лікування згідно із протоколом. Водночас до обрахунку не бралось потенційне зменшення тривалості перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні [51].

Дослідження 2019 року в США показало, що використання ПКТ при наданні медичної допомоги дозволило зменшити вартість лікування стаціонарного випадку на \$25 611 (на 49 % менше від звичайної схеми) для сепсису і на \$3 630 (на 23 % зменшення) при інфекціях нижніх дихальних шляхів [52]. Подібне дослідження у Британії 2015 року в умовах BAIT показало зменшення вартості лікування від 368 до 3 268 фунтів стерлінгів у дорослих та дітей [53]. Водночас аналіз даних рандомізованого мультицентрового дослідження у Нідерландах 2018 року не показав суттєвої різниці у вартості лікування для критично важких пацієнтів у стаціонарних умовах [54].

У 2019 році корейське дослідження в умовах ВРІТ у дорослих пацієнтів із сепсисом (Jeon K., Suh J. K. et al.) показало зменшення вартості антибіотикотерапії у групі ПКТ на \$30 для пацієнта, без значимої різниці на результат лікування [55].

Економічна ефективність ПКТ у умовах ВРІТ підтверджується аналізом економічних моделей у різних країнах. Зокрема у Бельгії впровадження ПКТ-стратегії могло б знизити вартість лікування пацієнтів із сепсисом та інфекціями нижніх дихальних шляхів на €1,405 на пацієнта, а у Аргентині – \$422 на пацієнта [56, 57].

В окремому дослідженні на первинному рівні надання медичної допомоги було встановлено, що комбіноване використання ПКТ та УЗДЛ у дітей з інфекціями нижніх шляхів для обґрунтованого призначення антибіотиків, зменшувало вартість надання допомоги на \$4,4 для пацієнта, а ізольовано ПКТ — на \$2,3 для пацієнта [58].

Наведені вище дані демонструють, що використання ПКТ ізольовано, або ПКТ разом із УЗДЛ для прийняття рішення клініцистом про необхідність антибіотикотерапії може мати економічну доцільність як в амбулаторних так і у стаціонарних умовах.

Водночас слід враховувати, що вартість лікування, УЗДЛ чи тесту на ПКТ відрізняється у Північній Америці, країнах Європи та в Україні. Проведений огляд 2023 року 88 досліджень, проведених в країнах із середнім та низьким доходом (Латинська Америка, Азія, Африка) показав, що використання ПКТ та С-реактивного протеїну для виявлення бактеріальних інфекцій має потенціал, однак для оцінки потрібно проведення більшої кількості якісних досліджень [59].

### Обмеження використання ПКТ

ПКТ є більш специфічним маркером бактеріального запалення, ніж С-реактивний протеїн, феритин, зростання рівня лейкоцитів, нейтрофілів або підвищення рівня ШОЕ [60]. Його діагностична цінність підтверджена при бактеріальній пневмонії у дітей та пацієнтів похилого віку [61, 62, 63]. Дані мета-аналізу також продемонстрували, що під час вагітності у жінок його рівень не змінюється [64]. Однак існує ряд станів, при яких може спостерігатись хибнопозитивний за відсутності бактеріального процесу або хибнонегативний результат на тлі системних захворювань сполучної тканини, злоякісних новоутворень (табл. 2) [10].

Слід зазначити, що ПКТ може не зростати при локальних бактеріальних інфекціях (гострому тонзиліті, синуситі, циститі, інфекціях м'яких тканин) [65, 66]. Хибнонегативні результати також виявляються, якщо оцінку рівня ПКТ провести занадто рано на початку хвороби [67].

### Місце ПКТ в рекомендаціях

В 2011 році у рекомендаціях European Respiratory Society і European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases щодо менеджменту респіраторних

Таблиця 2

#### Вплив інфекційних та інших факторів на рівень прокальцитоніну

Патологічний стан	Рівень ПКТ > 0,25 нг/мл	Рівень ПКТ < 0,25 нг/мл
Типові респіраторні збудники	Більшість відомих	
Атипові респіраторні збудники	Legionella spp	Chlamydia pneumoniae Mycoplasma pneumoniae
Mycobacteria	Mycobacteria spp	Mycobacteria spp
Інші бактерії	Orientia tsutsugamushi	Borrelia spp
Вірусні	Важкий перебіг SARS-CoV-2 та інших вірусних інфекцій	Більшість відомих вірусів
Грибкові	Candida spp	Аспергілез Кокцидіодомікоз Мукормікоз
Паразитарні	Plasmodium spp (малярія)	
Токсин-асоційовані захворювання	Важка форма клостридіальної інфекції Отруєння грибами	Колонізація C. difficile
Важкі фізіологічні реакції	Опіки, травми Оперативні втручання Ішемія кишківника Панкреатит Внутрішньомозкові кровотечі Ішемічний інсульт Шок	
Автоімунні і ревматологічні захворювання	Хвороба Кавасакі	Запальні захворювання кишківника Подагра або псевдоподагра Системний червоний вовчак Ревматоїдний артрит Гранулематоз з поліангіїтом Хвороба Стілла Гігантклітинний артеріїт Синдром Бехчета Вузликівий періартеріїт
Онкологічні захворювання	Медулярний рак щитоподібної залози Пухлини легень з нейроендокринним компонентом	Лімфома Саркома Рак підшлункової залози Нирково-клітинна карцинома
Інші захворювання	Ниркова недостатність Важке захворювання печінки	
Медикаменти	Алемтузумаб (CD52 антитіла) Переливання гранулоцитів Інтерлейкін-2 Ритуксимаб (анти-CD20 антитіла) Антитіла до Т-клітин	

інфекцій нижніх дихальних шляхів у дорослих зазначено, що визначення ПКТ імовірно є корисним, але проведено недостатньо досліджень, аби дати чіткі рекомендації [68].

Водночас ПКТ має дуже обережні рекомендації щодо застосування при госпітальній та вентилятор-асоційованих пневмоніях. Зокрема в 2016 році в американських рекомендаціях ATS/IDSA рекомендовано використовувати виключно клінічні критерії для ініціації антибіотикотерапії, а не клінічні критерії та ПКТ разом [69].

В 2017 році вийшли останні рекомендації ERS/ESICM/ESCMID/ALAT щодо менеджменту госпітальної та вентилятор-асоційованої пневмонії. В них автори не рекомендують рутинно використовувати біомаркери (С-реактивний протеїн, ПКТ, копептин та MR-proANP) в доповнення до клінічної оцінки (температура, об'єм трахеобронхіальної секреції, радіологічна динаміка, кількість лейкоцитів у загальному аналізі крові, рO<sub>2</sub>, використання шкал SOFA, SAPSII, CPIS, ODIN, APACHEII). Обґрунтуванням цього рішення стала відсутність на цей момент рандомізованих контрольованих досліджень на цю тему [70].

В 2019 році Американське торакальне товариство (ATS) і Товариство інфекційних захворювань Америки (IDSA) у своєму документі щодо діагностики та лікування НП рекомендувало розпочинати емпіричну антибіотикотерапію у дорослих пацієнтів з клінічними ознаками та радіологічним підтвердженням НП, незалежно від рівня ПКТ у сироватці крові [71]. Автори пояснили це твердження тим, що чимало досліджень, у яких вивчалось питання використання ПКТ як біомаркеру, не виділяли окремо групи пацієнтів із радіологічно підтвердженою НП. Тому для зміни цієї рекомендації потрібні були подальші дослідження.

В рекомендаціях ERS/ESICM/ ESCMID/ALAT 2023 року з діагностики та лікування важкої НП автори пропонують використовувати ПКТ разом з клінічною оцінкою для зменшення тривалості антибіотикотерапії при важкій НП (умовна рекомендація, низька якість доказів). Водночас є ремарка, що його використання може бути непотрібним, якщо досягнуто клінічного покращення при тривалості антибіотикотерапії 5–7 днів [6].

В усіх рекомендаціях наголошується на необхідності проведення подальших досліджень щодо використання ПКТ.

### Перспективи подальших досліджень

Станом на сьогодні для більш чіткого обґрунтування використання ПКТ як при НП, так і при інших бактеріальних захворюваннях нижніх дихальних шляхів (госпітальна пневмонія, загострення ХОЗЛ, емпієма та інші) перспективним є використання швидких тестів на ПКТ, результат яких можна отримати в кабінеті лікаря без задіяння лабораторії, що особливо доречно в амбулаторній практиці.

Можливість мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції для діагностики збудника НП у стаціонарних пацієнтів упродовж декількох годин в комбінації із ПКТ теж може збільшити клінічну цінність останнього, оскільки дозволяє ідентифікувати атипичні респіраторні бактеріальні інфекції (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*), при яких рівень ПКТ зазвичай менше 0,25 нг/мл. Це дозволить чітко визначити тих пацієнтів, у яких можна буде використовувати цей біомаркер, як критерій припинення антибіотикотерапії.

Поширення можливості УЗДЛ та визначення ПКТ разом з клінічною оцінкою надають додаткові переваги у діагностиці бактеріальної НП, що дозволить уникнути непотрібного призначення антибіотикотерапії, сприятиме вчасному її припиненню, зменшенню частоти побічних ефектів від ліків, підвищенню економічної ефективності

### Висновки

ПКТ залишається перспективним біомаркером активного бактеріального запалення при НП, що дозволяє раціоналізувати призначення антибактеріальної терапії, зменшуючи розвиток антибіотикорезистентності, небажаних побічних ефектів та лікарських взаємодій.

Використання ПКТ у практиці потребує розуміння обмежень, пов'язаних із хибнонегативними та хибнопозитивними результатами. Цей показник не може використовуватись ізольовано через недостатні чутливість та специфічність. Тому варто враховувати клінічні дані пацієнта, рентгенологічні та/або УЗДЛ, результати мікробіологічного обстеження.

### ЛІТЕРАТУРА

- Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(11):1806–1812.
- Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, et al. Severe community-acquired pneumonia: characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS one*. 2018;13(1):e0191721.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2095–2128.
- Aliberti S, Chalmers JD, Pletz MW. Community-Acquired Pneumonia: European Respiratory Monograph (Vol. 63). Sheffield: European Respiratory Society. 2014;290 p.
- Фещенко ЮІ, Белослудцева КО, та ін. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, 2019;94 с.
- Фещенко ЮІ, Дзюблик ОЯ, Дзюблик ЯО. Негоспітальна пневмонія. Київ: Саміт-книга. 2022;468 с.
- Murray CJ. The global burden of disease study at 30 years. *Nature medicine*. 2022;28(10):2019–2026.
- Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine*. 2023;49(6):615–632.

### REFERENCES

- Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(11):1806–1812.
- Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, et al. Severe community-acquired pneumonia: characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS one*. 2018;13(1):e0191721.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2095–2128.
- Aliberti S, Chalmers JD, Pletz MW. Community-Acquired Pneumonia: European Respiratory Monograph (Vol. 63). Sheffield: European Respiratory Society. 2014;290 p.
- Feshchenko YUI, Belosludtseva KO, et al. *Nehospitalna pnevmoniya u doroslykh osob: etiologiya, patohenez, klasyfikatsiya, diahnozyka, antymikrobnna terapiya ta profilaktyka. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh*. (Nosocomial pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antimicrobial therapy and prevention. Adapted evidence-based clinical practice). Kyiv, 2019;94 p.
- Feshchenko YUI, Dzyublyk OYA, Dzyublyk YAO. *Nehospitalna pnevmoniya* (Nosocomial pneumonia). Kyiv: Samit-knyha. 2022;468 c.
- Murray CJ. The global burden of disease study at 30 years. *Nature medicine*. 2022;28(10):2019–2026.
- Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine*. 2023;49(6):615–632.

9. Gilbert DN. Neglected variables in the interpretation of serum procalcitonin levels in patients with septic shock. *The Journal of infectious diseases*. 2020;222:96–102.
10. Rhee C, Mansour MK, Ramirez JA, Bond S. Procalcitonin use in lower respiratory tract infections. UpToDate. 2019. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/procalcitonin-use-in-lower-respiratory-tract-infections>
11. Simbrunner B, Villesen IF, Königshofer P, Scheiner B, et al. Systemic inflammation is linked to liver fibrogenesis in patients with advanced chronic liver disease. *Liver International*. 2022;42(11):2501–2512.
12. Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, et al. Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test?. *International Journal of Medical Sciences*. 2020;17(3):332.
13. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *The Korean journal of internal medicine*. 2013;28(3):285.
14. Jekarl DW, Lee S, Kim M, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019;33(9):e22996.
15. Tan M, Lu Y, Jiang H, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cellular biochemistry*. 2019;120(4):5852–5859.
16. Kim H, Roh YH, Yoon SH. Blood procalcitonin level as a diagnostic marker of pediatric bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics*. 2021;11(5):846.
17. Lee YC, Yeh HT, Lu SW, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in adult non-neutropenic cancer patients with suspected infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2024;24(1):278.
18. Tarján D, Szalai E, Lipp M, et al. Persistently High Procalcitonin and C-Reactive Protein Are Good Predictors of Infection in Acute Necrotizing Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(2):1273.
19. Vasavada B, Patel H. Postoperative serum procalcitonin versus C-reactive protein as a marker of postoperative infectious complications in pancreatic surgery: a meta-analysis. *ANZ Journal of Surgery*. 2021;91(5):E260–E270.
20. Atallah CJ, Panossian VS, Atallah NJ, et al. Extra-pulmonary applications of procalcitonin: an updated literature review. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2022;22(5):537–544.
21. Biasucci DG, Sergi PG, Bilotta F, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin in Bacterial Infections of the CNS: An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Critical Care Medicine*. 2024;52(1):112–124.
22. Miron M, Blaj M, Ristescu AI, et al. Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia: A Literature Review. *Microorganisms*. 2024;12(1):213.
23. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(1):84–93.
24. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *Jama*. 2009;302(10):1059–1066.
25. Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in “real life”: an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Archives of internal medicine*. 2012;172(9):715–722.
26. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients’ exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;375(9713):463–474.
27. Перцева ТО, Кіреєва ТВ, Белослудцева КО, та ін. Обґрунтування тривалості антибактеріальної терапії хворих на тяжкі негоспітальні пневмонії. *Український пульмонологічний журнал*. 2013;(3):68–73.
28. Nazerian P, Cerini G, Vanni S, et al. Diagnostic accuracy of lung ultrasonography combined with procalcitonin for the diagnosis of pneumonia: a pilot study. *Critical Ultrasound Journal*. 2016;8:1–8.
29. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*. 2013;8(4):1297–1371.
30. Self WH, Balk RA, Grijalva CG, et al. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(2):183–190.
31. Lhopitallier L, Kronenberg A, Meuwly JY, et al. Procalcitonin and lung ultrasonography point-of-care testing to determine antibiotic prescription in patients with lower respiratory tract infection in primary care: pragmatic cluster randomised trial. *BMJ*. 2021;374:n2132.
32. Mazlan MZ, Ismail MA, Ali S, et al. Efficacy and safety of the point-of-care procalcitonin test for determining the antibiotic treatment duration in patients with ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a randomised controlled trial. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2021;53(3):207–214.
33. Papp M, Kiss N, Baka M, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy may shorten length of treatment and may improve survival—a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2023;27(1):394.
34. Gavazzi G, Drevet S, Debray M, et al. Procalcitonin to reduce exposure to antibiotics and individualise treatment in hospitalised old patients with pneumonia: a randomised study. *BMC geriatrics*. 2022;22(1):965.
35. Hout G, Gillespie D, Wilkinson TM, et al. Biomarkers to guide the use of antibiotics for acute exacerbations of COPD (AECOPD): a systematic review and meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*. 2022;22(1):194.
36. Velly L, de Abreu MC, Boutolleau D, et al. Point-of-care multiplex molecular diagnosis coupled with procalcitonin-guided algorithm for antibiotic stewardship in lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. *Clinical Microbiology and Infection*. 2023;29(11):1409–1416.
37. Bessat C, Bingisser R, Schwendinger M, et al. PLUS-IS-LESS project: Procalcitonin and Lung UltraSonography-based antibiotherapy in patients with Lower rESpiratory tract infection in Swiss Emergency Departments: study protocol for a pragmatic stepped-wedge cluster-randomized trial. *Trials*. 2024;25(1):86.
38. Van Vugt SF, Broekhuizen BD, Lammens C, et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ*. 2013;346:f2450.
9. Gilbert DN. Neglected variables in the interpretation of serum procalcitonin levels in patients with septic shock. *The Journal of infectious diseases*. 2020;222:96–102.
10. Rhee C, Mansour MK, Ramirez JA, Bond S. Procalcitonin use in lower respiratory tract infections. UpToDate. 2019. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/procalcitonin-use-in-lower-respiratory-tract-infections>
11. Simbrunner B, Villesen IF, Königshofer P, Scheiner B, et al. Systemic inflammation is linked to liver fibrogenesis in patients with advanced chronic liver disease. *Liver International*. 2022;42(11):2501–2512.
12. Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, et al. Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test?. *International Journal of Medical Sciences*. 2020;17(3):332.
13. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *The Korean journal of internal medicine*. 2013;28(3):285.
14. Jekarl DW, Lee S, Kim M, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019;33(9):e22996.
15. Tan M, Lu Y, Jiang H, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cellular biochemistry*. 2019;120(4):5852–5859.
16. Kim H, Roh YH, Yoon SH. Blood procalcitonin level as a diagnostic marker of pediatric bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics*. 2021;11(5):846.
17. Lee YC, Yeh HT, Lu SW, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in adult non-neutropenic cancer patients with suspected infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2024;24(1):278.
18. Tarján D, Szalai E, Lipp M, et al. Persistently High Procalcitonin and C-Reactive Protein Are Good Predictors of Infection in Acute Necrotizing Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(2):1273.
19. Vasavada B, Patel H. Postoperative serum procalcitonin versus C-reactive protein as a marker of postoperative infectious complications in pancreatic surgery: a meta-analysis. *ANZ Journal of Surgery*. 2021;91(5):E260–E270.
20. Atallah CJ, Panossian VS, Atallah NJ, et al. Extra-pulmonary applications of procalcitonin: an updated literature review. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2022;22(5):537–544.
21. Biasucci DG, Sergi PG, Bilotta F, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin in Bacterial Infections of the CNS: An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Critical Care Medicine*. 2024;52(1):112–124.
22. Miron M, Blaj M, Ristescu AI, et al. Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia: A Literature Review. *Microorganisms*. 2024;12(1):213.
23. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(1):84–93.
24. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *Jama*. 2009;302(10):1059–1066.
25. Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in “real life”: an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Archives of internal medicine*. 2012;172(9):715–722.
26. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients’ exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;375(9713):463–474.
27. Pertseva TO, Kireyeva TV, Byelosludtseva KO, et al. *Obgruntuvannya tryvalosti antybakterialnoyi terapiyi khvorykh na tyazhki nehospitalni pnevmoniyi* (Justification of the duration of antibacterial therapy in patients with severe community-acquired pneumonia). *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*. 2013;(3):68–73.
28. Nazerian P, Cerini G, Vanni S, et al. Diagnostic accuracy of lung ultrasonography combined with procalcitonin for the diagnosis of pneumonia: a pilot study. *Critical Ultrasound Journal*. 2016;8:1–8.
29. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*. 2013;8(4):1297–1371.
30. Self WH, Balk RA, Grijalva CG, et al. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(2):183–190.
31. Lhopitallier L, Kronenberg A, Meuwly JY, et al. Procalcitonin and lung ultrasonography point-of-care testing to determine antibiotic prescription in patients with lower respiratory tract infection in primary care: pragmatic cluster randomised trial. *BMJ*. 2021;374:n2132.
32. Mazlan MZ, Ismail MA, Ali S, et al. Efficacy and safety of the point-of-care procalcitonin test for determining the antibiotic treatment duration in patients with ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a randomised controlled trial. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2021;53(3):207–214.
33. Papp M, Kiss N, Baka M, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy may shorten length of treatment and may improve survival—a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2023;27(1):394.
34. Gavazzi G, Drevet S, Debray M, et al. Procalcitonin to reduce exposure to antibiotics and individualise treatment in hospitalised old patients with pneumonia: a randomised study. *BMC geriatrics*. 2022;22(1):965.
35. Hout G, Gillespie D, Wilkinson TM, et al. Biomarkers to guide the use of antibiotics for acute exacerbations of COPD (AECOPD): a systematic review and meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*. 2022;22(1):194.
36. Velly L, de Abreu MC, Boutolleau D, et al. Point-of-care multiplex molecular diagnosis coupled with procalcitonin-guided algorithm for antibiotic stewardship in lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. *Clinical Microbiology and Infection*. 2023;29(11):1409–1416.
37. Bessat C, Bingisser R, Schwendinger M, et al. PLUS-IS-LESS project: Procalcitonin and Lung UltraSonography-based antibiotherapy in patients with Lower rESpiratory tract infection in Swiss Emergency Departments: study protocol for a pragmatic stepped-wedge cluster-randomized trial. *Trials*. 2024;25(1):86.
38. Van Vugt SF, Broekhuizen BD, Lammens C, et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ*. 2013;346:f2450.



39. Waldron CA, Thomas-Jones E, Bernatoniene J, et al. (2022). Biomarker-guided duration of Antibiotic Treatment in Children Hospitalised with confirmed or suspected bacterial infection (BATCh): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ open*. 2022;12(1):e047490.
40. Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALM, et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2021;16(6):e0253894.
41. Mahat RK, Panda S, Rathore V, et al. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical epidemiology and global health*. 2021;11:100727.
42. Трихліб ВІ, Беляєва КІ, Цюрак НР, та ін. Особливості радіологічних та лабораторних даних у хворих на негоспітальну пневмонію під час пандемії COVID-19. *Актуальна інфектологія*. 2021;9(4):15–22.
43. Гоменюк ТМ, Марущак МІ. Динаміка гострофазових показників крові у хворих на негоспітальну пневмонію, спричинену SARS-CoV-2. *Medical and Clinical Chemistry*. 2023;1(1):68–74.
44. Hryzhak IH, Pryshlyak OY, Marynchak OV, et al. (2022). Experience of tocilizumab using in patients with COVID-19 in the Ivano-Frankivsk region. *Terapevtyka*. 2022;3(4):28–34.
45. Kumar A, Karn E, Trivedi K, et al. Procalcitonin as a predictive marker in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2022;17(9):e0272840.
46. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clinica Belgica*. 2022;77(2):268–272.
47. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034.
48. Cao B, Jing X, Liu Y, et al. Comparison of laboratory parameters in mild vs. severe cases and died vs. survived patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease*. 2022;14(5):1478.
49. Wei S, Wang L, Lin L, Liu X. Predictive values of procalcitonin for coinfections in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Virology Journal*. 2023;20(1):92.
50. Fartoukh M, Nseir S, Mégarbane B, et al. Respiratory multiplex PCR and procalcitonin to reduce antibiotic exposure in severe SARS-CoV-2 pneumonia: A multicentre randomized controlled trial. *Clinical Microbiology and Infection*. 2023;29(6):734–743.
51. Smith KJ, Wateska A, Nowalk MP, et al. Cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic use in community acquired pneumonia. *Journal of general internal medicine*. 2013;28:1157–1164.
52. Voermans AM, Mewes JC, Broyles MR, et al. Cost-effectiveness analysis of a procalcitonin-guided decision algorithm for antibiotic stewardship using real-world US hospital data. *Omic: a journal of integrative biology*. 2019;23(10):508–515.
53. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment*. 2015;19(96):3–236.
54. Kip MM, van Oers JA, Shajiei A, et al. Cost-effectiveness of procalcitonin testing to guide antibiotic treatment duration in critically ill patients: results from a randomised controlled multicentre trial in the Netherlands. *Critical care*. 2018;22:1–10.
55. Jeon K, Suh JK, Jang EJ, et al. Procalcitonin-guided treatment on duration of antibiotic therapy and cost in septic patients (PRODA): a multi-center randomized controlled trial. *Journal of Korean medical science*. 2019;34(14):e110.
56. Garay OU, Guñazú G, Cornistein W, et al. Budget impact analysis of using procalcitonin to optimize antimicrobial treatment for patients with suspected sepsis in the intensive care unit and hospitalized lower respiratory tract infections in Argentina. *Plos one*. 2021;16(4):e0250711.
57. Garnfeldt VM, Vincent JL, Gruson D, et al. The budget impact of procalcitonin-guided antibiotic stewardship compared to standard of care for patients with suspected sepsis admitted to the intensive care unit in Belgium. *Plos one*. 2023;18(10):e0293544.
58. Cisco G, Meier AN, Senn N, et al. Cost-effectiveness analysis of procalcitonin and lung ultrasonography guided antibiotic prescriptions in primary care. *The European Journal of Health Economics*. 2024:1–11. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10198-024-01694-y>
59. Lamrous A, Repetto E, Depp T, et al. C-reactive protein and procalcitonin use in adults in low- and middle-income countries: A narrative review. *JAC-antimicrobial resistance*. 2023;5(3):dlad057.
60. Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Critical Care*. 2002;7:1–6.
61. Tsou PY, Rafael J, Ma YK, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for bacterial pneumonia in children—a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases*. 2020;52(10):683–697.
62. Gunaratnam LC, Robinson JL, Hawkes MT. Systematic review and meta-analysis of diagnostic biomarkers for pediatric pneumonia. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2021;10(9):891–900.
63. Heilmann E, Gregoriano C, Annane D, et al. Duration of antibiotic treatment using procalcitonin-guided treatment algorithms in older patients: a patient-level meta-analysis from randomized controlled trials. *Age and ageing*. 2021;50(5):1546–1556.
64. Prabhu M, Wilkie G, MacEachern M, et al. Procalcitonin Levels in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2022;226(2):320.
65. Kim JH. Clinical utility of procalcitonin on antibiotic stewardship: a narrative review. *Infection & Chemotherapy*. 2022;54(4):610.
66. Scott J, Deresinski S. Use of biomarkers to individualize antimicrobial therapy duration: a narrative review. *Clinical Microbiology and Infection*. 2023;29(2):160–164.
67. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: where are we now? *Critical Care Clinics*. 2020;36(1):23–40.
68. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—Full version. *Clinical microbiology and infection*. 2011;17:E1–E59.
69. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical infectious diseases*. 2016;63(5):e61–e111.
39. Waldron CA, Thomas-Jones E, Bernatoniene J, et al. (2022). Biomarker-guided duration of Antibiotic Treatment in Children Hospitalised with confirmed or suspected bacterial infection (BATCh): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ open*. 2022;12(1):e047490.
40. Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALM, et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2021;16(6):e0253894.
41. Mahat RK, Panda S, Rathore V, et al. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical epidemiology and global health*. 2021;11:100727.
42. Trykhlіb VІ, Byelayeva KР, Tsyurak NR, та ін. *Osoblyvosti radiolohichnykh ta laboratornykh danykh u khvorykh na nehospitalnu pnevmoniyu pid chas pandemiyi COVID-19* (Peculiarities of radiological and laboratory data in patients with community-acquired pneumonia during the COVID-19 pandemic). *Aktualna infektolohiya*. 2021;9(4):15–22.
43. Homenyuk TM, Marushchak MI. *Dynamika hostrofazovykh pokaznykiv krovi u khvorykh na nehospitalnu pnevmoniyu, sprychynenu SARS-CoV-2* (Dynamics of acute-phase blood parameters in patients with community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2). *Medical and Clinical Chemistry*. 2023;1(1):68–74.
44. Hryzhak IH, Pryshlyak OY, Marynchak OV, et al. (2022). Experience of tocilizumab using in patients with COVID-19 in the Ivano-Frankivsk region. *Terapevtyka*. 2022;3(4):28–34.
45. Kumar A, Karn E, Trivedi K, et al. Procalcitonin as a predictive marker in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2022;17(9):e0272840.
46. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clinica Belgica*. 2022;77(2):268–272.
47. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034.
48. Cao B, Jing X, Liu Y, et al. Comparison of laboratory parameters in mild vs. severe cases and died vs. survived patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease*. 2022;14(5):1478.
49. Wei S, Wang L, Lin L, Liu X. Predictive values of procalcitonin for coinfections in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Virology Journal*. 2023;20(1):92.
50. Fartoukh M, Nseir S, Mégarbane B, et al. Respiratory multiplex PCR and procalcitonin to reduce antibiotic exposure in severe SARS-CoV-2 pneumonia: A multicentre randomized controlled trial. *Clinical Microbiology and Infection*. 2023;29(6):734–743.
51. Smith KJ, Wateska A, Nowalk MP, et al. Cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic use in community acquired pneumonia. *Journal of general internal medicine*. 2013;28:1157–1164.
52. Voermans AM, Mewes JC, Broyles MR, et al. Cost-effectiveness analysis of a procalcitonin-guided decision algorithm for antibiotic stewardship using real-world US hospital data. *Omic: a journal of integrative biology*. 2019;23(10):508–515.
53. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment*. 2015;19(96):3–236.
54. Kip MM, van Oers JA, Shajiei A, et al. Cost-effectiveness of procalcitonin testing to guide antibiotic treatment duration in critically ill patients: results from a randomised controlled multicentre trial in the Netherlands. *Critical care*. 2018;22:1–10.
55. Jeon K, Suh JK, Jang EJ, et al. Procalcitonin-guided treatment on duration of antibiotic therapy and cost in septic patients (PRODA): a multi-center randomized controlled trial. *Journal of Korean medical science*. 2019;34(14):e110.
56. Garay OU, Guñazú G, Cornistein W, et al. Budget impact analysis of using procalcitonin to optimize antimicrobial treatment for patients with suspected sepsis in the intensive care unit and hospitalized lower respiratory tract infections in Argentina. *Plos one*. 2021;16(4):e0250711.
57. Garnfeldt VM, Vincent JL, Gruson D, et al. The budget impact of procalcitonin-guided antibiotic stewardship compared to standard of care for patients with suspected sepsis admitted to the intensive care unit in Belgium. *Plos one*. 2023;18(10):e0293544.
58. Cisco G, Meier AN, Senn N, et al. Cost-effectiveness analysis of procalcitonin and lung ultrasonography guided antibiotic prescriptions in primary care. *The European Journal of Health Economics*. 2024:1–11. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10198-024-01694-y>
59. Lamrous A, Repetto E, Depp T, et al. C-reactive protein and procalcitonin use in adults in low- and middle-income countries: A narrative review. *JAC-antimicrobial resistance*. 2023;5(3):dlad057.
60. Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Critical Care*. 2002;7:1–6.
61. Tsou PY, Rafael J, Ma YK, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for bacterial pneumonia in children—a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases*. 2020;52(10):683–697.
62. Gunaratnam LC, Robinson JL, Hawkes MT. Systematic review and meta-analysis of diagnostic biomarkers for pediatric pneumonia. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2021;10(9):891–900.
63. Heilmann E, Gregoriano C, Annane D, et al. Duration of antibiotic treatment using procalcitonin-guided treatment algorithms in older patients: a patient-level meta-analysis from randomized controlled trials. *Age and ageing*. 2021;50(5):1546–1556.
64. Prabhu M, Wilkie G, MacEachern M, et al. Procalcitonin Levels in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2022;226(2):320.
65. Kim JH. Clinical utility of procalcitonin on antibiotic stewardship: a narrative review. *Infection & Chemotherapy*. 2022;54(4):610.
66. Scott J, Deresinski S. Use of biomarkers to individualize antimicrobial therapy duration: a narrative review. *Clinical Microbiology and Infection*. 2023;29(2):160–164.
67. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: where are we now? *Critical Care Clinics*. 2020;36(1):23–40.
68. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—Full version. *Clinical microbiology and infection*. 2011;17:E1–E59.
69. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical infectious diseases*. 2016;63(5):e61–e111.

- 
70. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *European Respiratory Journal*. 2017;50(3).
71. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200(7):e45–e67.
70. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *European Respiratory Journal*. 2017;50(3).
71. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200(7):e45–e67.
-