

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ – РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Т.Т. САДЫКОВА¹, М.А. КУЗИКЕЕВ², Б.К. САРСЕМБАЕВ³, Е.К. ОРАЗБЕК¹

¹НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

²НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Алматы, Республика Казахстан

³ТОО Клиника «Рахат» Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Современные требования к лабораторной диагностике осложненного течения заболеваний предполагают применение узкоспецифичных и высокотехнологичных методов исследования, как определение уровня прокальцитонина (ПКТ). Уровень ПКТ повышается только при генерализации бактериальной инфекции и отражает ее степень. Практическую ценность имеет не только сам факт повышения уровня ПКТ, но и степень его повышения, прогрессирующий рост или длительно (более 3-5 суток) сохраняющийся высокий уровень. Оценка данных показателей в динамике в комплексе с изменениями других клинико-лабораторных показателей позволяет своевременно диагностировать и прогнозировать исход заболевания.

Цель исследования – оценить целесообразность динамического контроля уровня ПКТ для своевременной диагностики присоединения и генерализации инфекционного процесса, протекающего в виде септических осложнений у онкологических больных.

Методы: Проведен тематический поиск по ключевым словам в журнале «Злокачественные опухоли», базах данных и библиотеках Cochrane, PubMed, Oncology.ru, eLibrary.ru, Medscape, NCBI.

Проведен анализ результатов исследований изменений ПКТ в динамике у онкологических пациентов, у которых имело место развитие и генерализация неспецифического инфекционного процесса, протекавшего в виде септических осложнений.

Результаты: Необходимость определения уровня ПКТ и включение его в диагностические алгоритмы подтверждена в различных исследовательских работах, достоверность и значимость данных в которых соответствует самым высоким уровням доказательной медицины.

ПКТ показывает свою высокую специфичность в выявлении инфекционного компонента по сравнению с другими, менее информативными при онкологической патологии показателями, такими как уровень лейкоцитоза, С-реактивного белка и др.

При некоторых опухолевых процессах исходный уровень ПКТ может быть выше среднего (0,5 нг/л), но динамический контроль покажет эффективность предпринимаемых лечебных мероприятий и направление развития инфекционного процесса.

Особое значение придается периодичности и интервалам в определении уровня ПКТ. В определенных случаях при подозрении на присоединение инфекционного компонента в группах риска возможно включение определения уровня ПКТ в первоначальный этап обследования.

Заключение: Несмотря на неоднозначность результатов исследований ПКТ в онкологической практике, определение биомаркеров системного воспаления в процессе комплексной противоопухолевой терапии позволит своевременно выставить показания для назначения или усиления антибактериальной терапии, прогнозирования длительности и контроля ее эффективности у онкологических пациентов.

Ключевые слова: прокальцитонин (ПКТ), онкологические пациенты, сепсис, лабораторная диагностика.

Введение: Инфекционные осложнения у онкологических больных как в послеоперационном периоде, так и в процессе комплексной терапии продолжают оставаться одной из проблем в практической онкологии. Дифференциальная диагностика истинно инфекционных и неинфекционных осложнений в процессе лечения онкологических больных довольно-таки сложна и часто представляет определенные трудности, значительно влияя на своевременность принятия конкретных решений.

Адекватная клиническая оценка уровня прокальцитонина (ПКТ) у онкологических больных достаточно проблематична и зависит от множества факторов, таких как распространенность метастазирования, особенность первичного опухолевого процесса (нейроэндокринные опухоли), распад опухоли, многокомпонентная агрес-

сивная химиотерапия. В опубликованных ранее работах и литературных обзорах приводятся данные, подтверждающие высокую диагностическую ценность и прогностическое значение ПКТ-теста в отношении проводимой антибактериальной терапии и исхода при инфекционных процессах у онкологических пациентов, в особенности при генерализации инфекционного процесса и сепсисе, но при этом отмечается неравнозначность порогового уровня и неоднородность уровня этого показателя у разных категорий онкологических пациентов, зависящая от стадии основного процесса, характера опухоли [1, 2].

Определение ПКТ не исключает бактериологическое исследование хотя бы по тому, что не позволяет определить тип возбудителя и характер его резистентности к антибиотикам, но в то же время выявление бак-

териемии в комплексе с положительным ПКТ-тестом безусловно может считаться достоверно значимым этапом диагностического поиска. Особое внимание следует уделять периодичности исследования и методике. Одновременное взятие крови на бактериологическое исследование и ПКТ-тест позволяет правильно оценить характер бактериемии и степень развития инфекционного процесса [3, 4].

Цель исследования – оценить целесообразность динамического контроля уровня ПКТ для своевременной диагностики присоединения и генерализации инфекционного процесса, протекающего в виде септических осложнений у онкологических больных, оптимизации и оценке длительности, эффективности и адекватности проводимой комплексной интенсивной терапии.

Материалы и методы: Проведен тематический поиск по ключевым словам в журнале «Злокачественные опухоли», базах данных и библиотеках Cochrane, PubMed, Oncology.ru, elibrary.ru, Medscape, NCBI с использованием дополнительных открытых специальных инструментов поиска (Journal Finder) по методологическим данным опубликованных статей и предметным рубрикам специализированных журналов.

Проведен анализ результатов исследований изменений ПКТ в динамике у онкологических пациентов, у которых имело место развитие и генерализация неспецифического инфекционного процесса, протекавшего в виде септических осложнений.

Использованы опубликованные данные, посвященные оптимизации экономических и материальных затрат, связанных с проведением бактериологического исследования в плане их сокращения, своевременно с диагностикой самого факта присоединения, прогрессирования и/или генерализации инфекционного процесса, оценки эффективности и адекватности проводимой антибактериальной терапии, сроков ее проведения и условий для прекращения. Дополнительно изучены исследовательские работы (HiTEMP, ProACT), где подвергнута сомнению необходимость включения ПКТ в диагностические алгоритмы. Определенный интерес вызвали работы по комплексной оценке степени тяжести онкологических пациентов с использованием прогностических критериев, индекса риска и ПКТ-теста.

Результаты: Современные рыночные условия существования, в которых конкурируют лечебно-профилактические учреждения диктуют определенные требования к качеству оказываемых медицинских услуг, их объему, эффективности, адекватности и своевременности и еще целому ряду объективных и субъективных условий, выполнение которых зачастую подвергается сомнению с точки зрения их экономической целесообразности. В этом плане представляет интерес публикация D.A. Cleland и A.P. Franki, где авторы приводят результаты исследований, проведенных в Испании и Нидерландах [5]. В одной из работ приведена калькуляция расходов на ПКТ-тест, выполненный в клинике около 1500 раз и выявлено, что в примерно в 45% случаев можно было исключить из диагностического поиска определение этого показателя и это могло бы сэкономить порядка 600 000 долларов США в год [6]. В другой работе, проведенной более целенаправленно – в условиях отделений интенсивной терапии у критических пациентов с подтвержденным сепсисом, показано, что несмотря на повышение общей стоимости лечения в исследуемой группе пациентов достоверно значимо улуч-

шились показатели смертности (21,8% и 29,8%, соответственно) и длительности антибактериальной терапии (6,9 и 8,2 суток, соответственно) [7].

В 2020 г. опубликована обзорная статья, посвященная оценке значимости определения уровня ПКТ при септических состояниях, источником которых являлись инфекционные процессы в различных органах и системах (легкие, поджелудочная железа, политравма, ожоговая болезнь). В этой работе с точки зрения принципов доказательной лабораторной медицины показано, что пороговый уровень ПКТ при определенных патологических состояниях, например при ожоговой болезни, политравме, особенно у детей, может отличаться от референсного значения при септической патологии другого генеза. Например, при политравме на первые сутки практически в 100% случаев наблюдается пиковое повышение уровня ПКТ и некоторыми исследователями была выявлена взаимосвязь между выраженностью или экспрессией пиковых значений ПКТ и развитием септических осложнений [8].

При инфекционных септических осложнениях ожоговой болезни зафиксированы различные пороговые уровни ПКТ, причем разница или интервал между верхней и нижней границей довольно таки значителен – от 0,5 до 3 нг/л и здесь, в одном из последних исследований предложено использовать уровень ПКТ 1,5 нг/л и более в качестве индикатора сепсиса и абсолютного показателя к началу массивной антибактериальной терапии [9].

Септические осложнения в онкологической практике и особенно онкохирургической практике не такое уж редкое явление. Согласно литературным данным гнойно-септические осложнения в структуре нозокомиальных инфекций в последнее десятилетие составляют 40% от их общего числа [10].

В США сепсис и септические осложнения в 9% случаев являются причиной летальных исходов у онкологических пациентов. В одной из работ проведен сравнительный анализ диагностической значимости определения уровней С-реактивного белка (СРБ) и ПКТ у онкологических пациентов. В этом ретроспективном исследовании были рассмотрены 635 клинических случаев верифицированного сепсиса и была выявлена достоверно значимая разница в показателях специфичности ПКТ (65%) и СРБ (22%) при сравнительно одинаковых значениях чувствительности (77 и 71% соответственно). Особо следует отметить, что чувствительность уровня лейкоцитов была непоказательна и составила всего 18%, что напрямую было связано с имевшим место специфическим для онкологических пациентов снижением уровня нейтрофилов [11].

Сравнительная оценка диагностической ценности показателей ПКТ и СРБ была проведена у 255 онкологических пациентов с подозрением на развитие септических осложнений. При выявленном пороговом значении для ПКТ ($\geq 1,17$ нг/мл) и СРБ (>47 мг/л) разница в чувствительности тестов составила 75 и 58,3% соответственно. В дополнении к этому доказано, что полученное пороговое значение ПКТ ($\geq 1,17$ нг/мл) является дифференцирующим маркером бактериемии [12].

При онкогематологических процессах пороговым значением ПКТ считается 0,5 нг/л, что по-видимому связано с особенностями течения онкогематологической патологии и специфики проводимой терапии [13].

В более ранних работах указывается, что при злокачественных новообразованиях в легких, особенно опу-

холях с нейроэндокринным компонентом или при наличии множественных метастазов уровень ПКТ может превышать нормальные величины. Выявлено, что при мелкоклеточном раке легких с нейроэндокринным компонентом уровень ПКТ достоверно значимо превышал пороговое значение в 0,5 нг/л в 43% случаев, по сравнению с 9% случаев при опухолях других локализаций [14].

Отрицательная динамика ПКТ, оцениваемая в комплексе с другими биомаркерами (СРБ, лактат) имеет большое прогностическое значение для показателя смертности у онкологических пациентов, у которых течение основного процесса осложнилось инфекционным компонентом [15].

При некоторых онкологических заболеваниях, например медуллярном раке щитовидной железы уровень ПКТ отличается от пороговых значений при других опухолях. Доступны данные, которые позволяют дифференцировать активность процесса в послеоперационном периоде, согласно которым среднее значение ПКТ было достоверно выше ($P < 0,0001$) у пациентов с активной медуллярной карциномой щитовидной железы (3,10 нг/мл), чем у пациентов без признаков заболевания (0,10 нг/мл) [16].

Также повышение уровня ПКТ наблюдается при прогрессирующих заболеваниях печени, сопровождающихся декомпенсированной гепатоцеллюлярной (печеночно-клеточной) недостаточностью [17].

Особое место среди онкологических пациентов занимают больные с клиническими проявлениями синдрома нейтропении. В одной из последних доступных работ средний уровень ПКТ в группе умерших составил 4,01 нг/л по сравнению с 0,42 в группе с благоприятным исходом и в плане прогноза неблагоприятного исхода определено пороговое значение ПКТ на уровне $\geq 0,46$ нг/мл [18].

Обсуждение: В последнее время значительно возрос интерес к изучению роли современных лабораторных показателей в своевременной диагностике инфекционных осложнений, оценке эффективности и адекватности проводимой антибактериальной терапии. Подавляющее большинство исследовательских работ посвящено оценке значимости определения уровня ПКТ в общеклинической практике, при критических состояниях у пациентов в отделениях интенсивной терапии, в комплексе с другими биомаркерами и сравнительно небольшое количество исследований касается онкологических пациентов.

Результаты немногочисленных исследований, в которые были включены онкологические больные с иммунодефицитным состоянием не могут считаться абсолютно достоверными, потому что сопоставимость пациентов неоднозначна как по типу опухоли, так и по коморбидному фону, степени иммуносупрессии и исходным показателям. Пациенты с онкологическими заболеваниями на последних стадиях, с побочными иммунодепрессивными эффектами комбинированных (химиолучевая терапия) методов лечения в случае присоединения инфекционного осложнения, более того генерализации инфицирования и трансформации в септическое состояние или сепсис представляют группу пациентов, у которых своевременная и достоверная диагностика этих осложнений сопряжена с определенными трудностями, такими как исходно повышенный уровень ПКТ, отсутствие лейкоцитарной реакции, сниженная иммунологическая реактивность и в этих случаях прогностическая значимость ПКТ-теста как единственно достоверного доказательства наличия инфекционного агента отно-

сительна, особенно у онкологических пациентов с фебрильной нейтропенией [19].

Метастазирование как самый неблагоприятный признак прогрессирования онкологического процесса сопровождается изменениями в лабораторных показателях, интерпретация которых составляет значительные трудности и может снижаться ценность определения биомаркеров. В опубликованных работах указывается на повышение уровня ПКТ при множественных метастазах, но в то же время подчеркивается различие в пороговых значениях, отличающих метастазирование (до 0,34 нг/л) от развития септического процесса (от 0,5 нг/л) [20].

Предпринимались попытки выявить взаимосвязь между исходным повышением уровня ПКТ и показателем общей выживаемости у пациентов с IV стадией колоректального рака при пороговом значении ПКТ 0,05 нг/мл. Ретроспективный анализ показал значительную разницу в показателе 3-х летней выживаемости в этой категории пациентов (42,3 против 14,3% соответственно при $p = 0,0413$). Более показательны результаты относительно пациентов с I-III стадией процесса. В этом случае показатель 5-летней выживаемости составил (59,1 против 92,7% при $p < 0,0001$) в пользу тех больных, у кого исходный уровень ПКТ был ниже 0,08 нг/мл. В этом случае можно сказать о высокой прогностической значимости определения уровня ПКТ и контроля его в динамике в плане своевременной коррекции тактики проведения лечебных мероприятий [21].

Фебрильная нейтропения – достаточно грозное жизнеугрожающее осложнение противоопухолевой терапии даже в современных условиях развивается у 7-11% онкологических пациентов и в 11% случаев является причиной летального исхода [22]. Важность и значимость этого патологического синдрома комплекса подчеркивает разработка Американским обществом инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) и Американским обществом клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) специальных рекомендаций и руководств по оценке тяжести и лечению этой патологии у онкологических пациентов [23].

Сложность лечения таких пациентов заключается в максимально ранней диагностике причины повышения температуры и определении или исключении взаимосвязи с инфекционным агентом [24].

При подозрении на присоединение инфекционного компонента обязательное определение уровня ПКТ может помочь провести дифференциальную диагностику в сжатые сроки, не дожидаясь результатов бактериологического исследования. Результаты исследований подтверждают наличие взаимосвязи между исходно высоким уровнем ПКТ и риском генерализации инфекции, хотя однозначно заявить об этом не позволяло ограниченное количество наблюдений и методология мониторинга ПКТ [25].

В более поздних работах, проведенных на значительном количестве наблюдений уже однозначно подтверждается прогностическая значимость динамической оценки уровня ПКТ у пациентов с нейтропенической лихорадкой [26].

Определенный интерес вызывают результаты исследований по комплексной диагностике инфекционного компонента у онкологических пациентов фебрильной нейтропенией, с использованием ПКТ-теста, интерлейкина-10, пресепсина. Эти комбинации позволили с абсолютной достоверностью идентифицировать бактери-

емию, определить взаимосвязь между уровнем ПКТ и тяжестью сепсиса [27, 28].

В качестве предиктора сепсиса информативность ПКТ при превышении пороговых значений (0,05 нг/мл) превысила 80% [29]. Важное значение в этом случае имела периодичность определения этого показателя и соблюдение интервалов между анализами (12-24 часа в течение 3 суток).

Достаточно показательны результаты исследования значения динамического контроля ПКТ в плане оптимизации антибактериальной терапии у онкологических больных. Отсутствие клинического улучшения состояния позволяет сократить длительность применения антибиотиков резерва, при условии отсутствия достоверно значимого эффекта в течение 7 суток их применения [30].

Прогностическая значимость динамического контроля ПКТ определена в работе американских ученых, показавших что отсутствие снижения уровня ПКТ в течение 72 часов не менее чем на 80% от его максимального значения говорит о неэффективности проводимого лечения и приводит к двукратному увеличению летальности.

Нельзя не коснуться работ, в которых не выявлено положительных моментов от включения определения уровня ПКТ в диагностические алгоритмы [31, 32]. В этом плане исследовательские работы HiTEMP и ProACT схожи между собой, но назвать результаты принципиальными не представляется возможным по ряду причин, в числе основных на первом месте стоит однократное определение уровня ПКТ, отсутствие дифференциального подхода к причинному фактору и его определенности, относительной некорректности в интерпретации данных между группами пациентов, принимавших антибиотики независимо от уровня ПКТ.

Заключение: Современная медицина предполагает проведение лечебных мероприятий на безопасном и эффективном уровне, который невозможен без привлечения высокотехнологических и достоверных методов лабораторной диагностики. Определение и контроль ПКТ в практике целесообразно по нескольким причинам. В первую очередь в качестве диагностического компонента прежде всего при подозрении на генерализацию инфекционного процесса, септических осложнениях и сепсисе. ПКТ играет важную роль в дифференциальной диагностике лихорадочных состояний инфекционного и неинфекционного генеза в онкологии. Прогностическая информативность значения ПКТ позволяет своевременно корректировать диагностическую стратегию и терапевтическую тактику, контролировать антибактериальную терапию, ее длительность и эффективность. Определенное значение имеет динамический контроль (интервал 12-24 часа) уровня ПКТ при локализованных очагах инфекции в плане своевременного выявления генерализации инфекции.

Особенности течения онкологических заболеваний, в частности прогрессирование опухолевого роста, множественное метастазирование или нейроэндокринный компонент злокачественной опухоли, распад опухолевого образования или агрессивная химиотерапия, могут служить причиной достаточно высокого повышения уровня ПКТ. В этих условиях на первое место выходит периодичность определения уровня ПКТ в комплексе с бактериологическим исследованием биологического материала.

Технологические особенности выполнения ПКТ-теста в сравнении с бактериологическими исследованиями в экономическом плане могут существенно снизить

необходимость в выполнении последних при условии нахождения результатов ПКТ-теста в пределах референсных значений.

В качестве практических рекомендаций в соответствии результатами клинических исследований в качестве основных предлагается использовать следующие алгоритмы:

периодичность контроля ПКТ – 12-24 часа;

прекращение антибактериальной терапии при снижении уровня ПКТ на 80% от исходного (пороговый показатель – 0,5 нг/мл);

использование уровня ПКТ $\geq 2,0$ нг/мл после оперативного вмешательства в качестве предиктора для начала массивной антибактериальной терапии.

Несмотря на то, что результаты исследований ПКТ в онкологической практике неоднозначны, определение биомаркеров системного воспаления в процессе комплексной противоопухолевой терапии позволит своевременно выставить показания для назначения или усиления антибактериальной терапии, прогнозирования длительности и контроля ее эффективности у онкологических пациентов.

Список использованных источников:

1. Patout M., Salaun M., Brunel V., Bota S. Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers // *Clin. Biochem.* – 2014. – Vol. 47 (18). – P. 263-267. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.09.002>.
2. Sbrana A, Torchio M, Comolli G, Antonuzzo A, Danova M, Italian Network for Supportive Care in Oncology (NICSO). Use of procalcitonin in clinical oncology: a literature review // *New Microbiologica.* – 2016. – Vol. 39, №3. – P. 174-180. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27284982/>.
3. Sitar M.E., Ipek B.O., Karadeniz A. Procalcitonin in the diagnosis of sepsis and correlations with upcoming novel diagnostic markers // *Int. J. Med. Biochem.* – 2019. – Vol. 2(3). – P. 132-140. <https://doi.org/10.14744/ijmb.2019.30502>.
4. Калашникова А.А. nCD64 и прокальцитонин в диагностике сепсиса: сходство и различие лабораторных показателей // *Лабораторная служба.* – 2019. – Т. 8, №4. – С. 7-12 [Kalashnikova A.A. nCD64 i procalcitonin v diagnostike sepsisa: srodstvo i razlichie laboratornykh pokazatelej // *Laboratornaya sluzhba.* – 2019. – Т. 8, №4. – С. 7-12 (in Russ.)] <https://doi.org/10.17116/labs201980417>.
5. Cleland D.A., Eranki A.P. Procalcitonin // In: *StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk539794/>.
6. Salinas M., López-Garrigós M., Flores E., Uris J, Leiva-Salinas C., Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests (REDCONLAB) working group. Procalcitonin in the Emergency Department: A potential expensive over-request that can be modulated through institutional protocols // *Am. J. Emerg. Med.* – 2018. – Vol. 36(1), - P. 158-160. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.07.033>.
7. Kip M.M.A., van Oers J.A., Shajiei A., Beishuizen A., Berghuis A.M.S., Girbes A.R., de Jong E., de Lange D.W., Nijsten M.W.N., IJzerman M.J., Koffijberg H., Kusters R. Cost-effectiveness of procalcitonin testing to guide antibiotic treatment duration in critically ill patients: results from a randomized controlled multicenter trial in the Netherlands // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22(1). – P. 293. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2234-3>.
8. Azzini A.M., Dorizzi R.M., Sette P., Vecchi M., Coledan I., Righi E., Tacconelli E. A 2020 review on the role of procalcitonin in different clinical settings: an update conducted with the tools of the Evidence Based Laboratory Medicine // *Ann. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 8 (9). – P. 610. <https://dx.doi.org/10.21037/atm-20-1855>.
9. Cabral L., Afreixo V., Santos F., Almeida .L, Paiva J.A. Procalcitonin for the early diagnosis of sepsis in burn patients: A retrospective study // *Burns.* – 2017. – Vol. 43. – P. 1427-1434. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.03.026>.
10. Максимова К.И., Засорин А.А. Результаты профилактики гнойно-септических осложнений при оперативном лечении больных пожилого возраста с субкомпенсированной кишечной непроходимостью опухолевой этиологии // *PMЖ. Мед. обозрение.* – 2020. – Т. 4, №3. – С. 143-147 [Maksimova K.I., Zasorin A.A. Rezul'taty profilaktiki gnojno-septicheskix oslozhenij pri operativnom lechenii bol'nyx pozhilogo vozrasta s subkompensirovannoj kishečnoj neproxodimost'yu opuxolevoj e'tiologii // *RMZh. Med. obozrenie.* – 2020. – Т. 4, №3. – С. 143-147 (in Russ.)] <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-3-143-147>.

11. Li J., Meng Q. Procalcitonin as a biomarker in early sepsis in cancer patients presenting to the emergency department // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2019. – Vol. 152, Suppl. 1. – P. S13. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aaq112.025>.
12. Shokripour M., Omidifar N., Salami K., Moghadami M., Samizadeh B. Diagnostic accuracy of immunologic biomarkers for accurate diagnosis of bloodstream infection in patients with malignancy: Procalcitonin in comparison with C-reactive protein // *Canad. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* – 2020. – Vol. 7. – Art. ID 8362109. <https://doi.org/10.1155/2020/8362109>.
13. Durnaš B., Wątek M., Wollny T., Niemirowicz K., Marzec M., Bucki R., Gózdź S. Utility of blood procalcitonin concentration in the management of cancer patients with infections // *Onco Targets Ther.* – 2016. – Vol. 9. – P. 469-475. <https://doi.org/10.2147/OTT.S95600>.
14. Avrillon V., Locatelli-Sanchez M., Folliet L., Caronnaux M., Perino E., Fossard G., Desseigne M., Freymond N., Geriniere L., Perrot E., Souquet P.-J., Couraud S. Lung cancer may increase serum procalcitonin level // *Infect. Disord. Drug Targets.* – 2015. – Vol. 15(1). – P. 57-63. <https://doi.org/10.2174/1871526515666150320162950>.
15. Chaftari P., Qdaisat A., Chaftari A.-M., Maamari J., Li Z., Lupu F., Raad I., Hachem R., Calin G., Yeung S.-C.J. Prognostic value of procalcitonin, c-reactive protein, and lactate levels in emergency evaluation of cancer patients with suspected infection // *Cancers.* – 2021. – Vol. 13(16). – P. 4087. <https://doi.org/10.3390/cancers13164087>.
16. Trimboli P., Lauretta R., Barnabei A., Valabrega S., Romanelli F., Giovannella L., Appetecchia M. Procalcitonin as a postoperative marker in the follow-up of patients affected by medullary thyroid carcinoma // *Int. J. Biol. Markers.* – 2018. – Vol. 33(2). – P. 156-160. <https://doi.org/10.1177/1724600817747518>.
17. Dong R., Wan B., Lin S., Wang M., Huang J., Wu Y., Wu Y., Zhang N., Zhu Y. Procalcitonin and liver disease: A literature review // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2019. – Vol. 7(1). – P. 51-55. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00012>.
18. Mondragón A.L.R., Cantú-Rodríguez O.G., Garza-Acosta A.C., Gutiérrez-Aguirre C.H., Colunga Pedraza P.R., Tarín-Arzaga L.C., Jaime-Pérez J.C., Hawing Zárate J.A., González-Cantú G.A., Villalobos-Gutiérrez L.E., Jiménez-Castillo R.A., Vera-Pineda R., Gómez-Almaguer D. Performance of serum procalcitonin as a biochemical predictor of death in hematology patients with febrile neutropenia // *Blood Cells, Molecules, Diseases.* – 2021. – Vol. 90. – Art. ID 102586. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2021.102586>.
19. El Haddad H., Chaftari A.-M., Hachem R., Chaftari P., Raad I.I. Biomarkers of sepsis and bloodstream infections: The role of procalcitonin and proadrenomedullin with emphasis in patients with cancer // *Clin. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 67(6). – P. 971-977. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy331>.
20. Aziz S.A., Nelwan E.J., Sukrisman L., Suhendro S. Higher cut-off of serum procalcitonin level for sepsis diagnosis in metastatic solid tumor patients // *BMC Res. Notes.* – 2018. – Vol. 11. – P. 84. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3204-1>.
21. Miyake T., Iida H., Shimizu T., Ueki T., Kojima M., Ohta H., Yamaguchi T., Kaida S., Mekata E., Endo Y., Tani M. The elevation in preoperative procalcitonin is associated with a poor prognosis for patients undergoing resection for colorectal cancer // *Dig. Surg.* – 2021. – Vol. 38. – P. 80-86. <https://doi.org/10.1159/000511908>.
22. Сакаева Д.Д., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шабеева М.М. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении // *Злокачественные опухоли.* – 2020. – Т. 10, №3s2-2. – С. 45-51 [Sakaeva D.D., Kurmukov I.A., Orlova R.V., Shabaeva M.M. Prakticheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu febril'noj nejtropenii // *Zlokachestvennye opuxoli.* – 2020. – Т. 10, №3s2-2. – С. 45-51 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-39>.
23. Tujula B., Hämmäläinen S., Kokki H., Pulkki K., Kokki M. Review of clinical practice guidelines on the use of procalcitonin in infections // *Infect. Dis. (Lond).* – 2020. – Vol. 52(4). – P. 227-234. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1704860>.
24. Юнаев Г.С., Курмуков И.А. Исходы лечения фебрильной нейтропении, осложнившейся развитием критического состояния. Злокачественные опухоли // *Злокачественные опухоли.* – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 31-37 [Yunaev G.S., Kurmukov I.A. Isxody lecheniya febril'noj nejtropenii, oslozhnivshejsya razvitiem kriticheskogo sostoyaniya. Zlokachestvennye opuxoli // *Zlokachestvennye opuxoli.* – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 31-37 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3-31-37>.
25. Hemming V., Jakes A.D., Shenton G., Phillips B. Prospective cohort study of procalcitonin levels in children with cancer presenting with febrile neutropenia // *BMC Pediatrics.* – 2017. – Vol. 17. – P. 2. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0766-8>.
26. Luo X., Chen S., Zhang J., Ren J., Chen M., Lin K., Zhu H., Zheng R., Zheng Z., Chen Z., Hu J., Yang T. Procalcitonin as a marker of Gram-negative bloodstream infections in hematological patients with febrile neutropenia // *Leukemia Lymphoma.* – 2019. – Vol. 60. – P. 2441-2448. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1581928>.
27. Doerflinger M., Haeusler G.M., Li-Wai-Suen C.S.N., Clark J.E., Slavin M., Babl F.E., Allaway Z., Mechinaud F., Smyth G.K., De Abreu L.R., Phillips B., Pellegrini M., Thursky K.A. Procalcitonin and interleukin-10 may assist in early prediction of bacteraemia in children with cancer and febrile neutropenia // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 641879. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.641879>.
28. Moustafa R., Albouni T., Aziz G. The role of procalcitonin and presepsin in the septic febrile neutropenia in acute leukemia patients // *PLoS ONE.* – 2021. – Vol. 16(7). – P. e0253842. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253842>.
29. Connolly M., Skaggs K., Sturdivant S., Vu J. MD Is procalcitonin a useful marker to predict sepsis in patients with febrile neutropenia? // *Evidence-Based Practice.* – 2020. – Vol. 23 (9). – P. 36-37. <https://doi.org/10.1097/EBP.0000000000000285>.
30. Haddad H.E., Chaftari A.M., Hachem R., Michael M., Jiang Y., Yousif A., Raad S., Jordan M., Chaftari P., Raad I. Procalcitonin guiding antimicrobial therapy duration in febrile cancer patients with documented infection or neutropenia // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8. – P. 1099. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19616-3>.
31. Schuetz P., Chiappa V., Briel M., Greenwald J.L. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: A systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms // *Arch. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 171 (15). – P. 1322-1331. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.318>.
32. Huang D.T., Yealy D.M., Filbin M.R., Brown A.M., Chang C.-C.H., Doi Y., Donnino M.W., Fine J., Fine M.J., Fischer M.A., Holst J.M., Hou P.C., Kellum J.A., Khan F., Kurz M.C., Lotfipour S., Lovvachio F., Peck-Palmer O.M., Pike F., Prunty H., Sherwin R.L., Southerland L., Terndrup T., Weissfeld L.A., Yabes J., Angus D.C., M.P.H. for the ProACT Investigators. Procalcitonin - guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379. – P. 236-249. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802670>.

ТҰЖЫРЫМ

ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ПРАКТИКАДА ПРОКАЛЬЦИТОНИН ДЕҢГЕЙІН АНЫҚТАУДЫҢ НӘТИЖЕЛЕРІ МЕН ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ

Т.Т. Садықова¹, М.А. Кузикеєв², Б.Қ. Сәрсембаев³, Е.К. Оразбек¹

¹С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

²Қазақ-Ресей медициналық университет, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Рахат клиникасы» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Аурулардың асқынған ағымының зертханалық диагностикасына қойылатын заманауи талаптар прокальцитонин (PCT) деңгейін анықтау сияқты жоғары спецификалық және жоғары технологиялық зерттеу әдістерін қолдануды көздейді. PCT деңгейі бактериялық инфекция жалтыланған кезде гана көтеріледі және оның дәрежесін көрсетеді. Практикалық құндылығы PCT деңгейінің жоғарылау фактісі гана емес, сонымен қатар оның жоғарылау дәрежесі, үдемелі жоғарылауы немесе ұзақ мерзімді (3-5 күннен астам) жоғары деңгейде қалуы. Бұл көрсеткіштерді басқа клиникалық және зертханалық көрсеткіштердің өзгеруімен үйлестіре отырып, динамикалық түрде бағалау дер кезінде диагноз қоюға және аурудың нәтижесін болжауға мүмкіндік береді.

Зерттеудің мақсаты: онкологиялық науқастарда септикалық асқынулар түрінде пайда болатын инфекциялық процесті бекіту және жалтылауды уақтылы диагностикалау үшін PCT деңгейін динамикалық бақылаудың орындылығын бағалау болды.

Әдістері: Қатерлі ісіктер журналында, Cochrane, PubMed, Oncology.ru, elibrary.ru, Medscape, NCBI дерекқорлары мен кітапханаларында тақырыптық түйінді сөздерді іздеу жүргізілді.

Септикалық асқынулар түрінде жүретін спецификалық емес инфекциялық процестің дамуы және жалтылануы бар онкологиялық науқастарда уақыт бойынша PCT өзгерістерін зерттеу нәтижелеріне талдау жасалды.

Нәтижелер: PCT деңгейін анықтау және оны диагностикалық алгоритмдерге қосу қажеттілігі әртүрлі ғылыми еңбектерде дәлелденген, деректердің сенімділігі мен маңыздылығы дәлелді медицинаның ең жоғары деңгейіне сәйкес келеді.

PCT онкологиялық патологияда аз ақпараттандыратын басқа көрсеткіштермен салыстырғанда жұқпалы компонентті анықтауда өзінің жоғары ерекшелігін көрсетеді, мысалы, лейкоцитоз деңгейі, С-реактивті ақуыз (CRP) және т.б.

Кейбір ісік процесстерінде PCT бастапқы деңгейі орташадан жоғары болуы мүмкін (0,5 нг/л), бірақ динамикалық бақылау жүргізілген емдік шаралардың тиімділігін және инфекциялық процесстің даму бағытын көрсетеді.

PCT деңгейін анықтауда жиіліктер мен интервалдарға ерекше мән беріледі. Белгілі бір жағдайларда, егер инфекциялық компонент тәуекел топтарында күдіктенсе, PCT деңгейін анықтауды тексерудің бастапқы кезеңіне қосуға болады.

Қорытынды: Онкологиялық тәжірибеде PCT зерттеулері нәтижелерінің екіұшытылығына қарамастан, кешенді ісікке қарсы терапия процесінде жүйелі қабыну биомаркерлерін анықтау антибиотикалық терапияны тағайындауға немесе күшейтуге көрсеткіштерді уақтылы анықтауға, ұзақтығын болжауға және оның тиімділігін бақылауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: прокальцитонин, онкологиялық науқастар, сепсис, зертханалық диагностика.

ABSTRACT

PROCALCITONIN DETERMINATION IN ONCOLOGY – RESULTS AND PROSPECTS: A LITERATURE REVIEW

T.T. Sadykova¹, M. A. Kuzikeev², B.K. Sarsembaev³, E.K. Orazbek¹

¹S. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Kazakh-Russian medical university, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Rakhat Clinic LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Modern requirements for laboratory diagnostics of complicated courses of diseases provide for using highly specific and high-tech research methods like determining the level of procalcitonin (PCT). The PCT level increases only with the generalization of a bacterial infection and reflects the degree of generalization. Of practical value are an increase in the PCT level and the degree of such increase, a progressive increase, or a long-term (more than 3-5 days) high level. The assessment of this data over time, in combination with the changes in other clinical and laboratory parameters, allows for timely diagnosis and prediction of the outcome of the disease.

The study aimed to assess the feasibility of the PCT level dynamic control for timely diagnosis of the overlay or generalization of an infectious process in the form of septic complications in cancer patients.

Methods: A thematic search was carried out by keywords in the journal Malignant Tumors and Cochrane, PubMed, Oncology.ru, elibrary.ru, Medscape, and NCBI databases and libraries.

We analyzed the results of studies of changes in PCT dynamics in oncological patients who developed and generalized a nonspecific infectious process that proceeded in the form of septic complications.

Results: The need to determine the PCT level and its inclusion in the diagnostic algorithms has been confirmed in various research papers. The reliability and significance of these studies correspond to the highest levels of evidence-based medicine.

PCT shows its high specificity in identifying the infectious component compared to other less informative indicators in oncological pathologies, such as the level of leukocytosis, CRP, and others.

In some tumor processes, the initial level of PCT may be higher than the average (0.5 ng/l), but dynamic control will show the effectiveness of the therapeutic measures taken and the direction of development of the infectious process.

The frequency and intervals of determining the PCT level are of particular importance. In some instances, if an infectious component is suspected in risk groups, the PCT level determination could be included in the initial examination algorithm.

Conclusion: Despite the ambiguity of the PCT study results in oncological practice, the determination of systemic inflammation biomarkers in complex antitumor therapy will allow timely setting of indications for prescribing or intensifying antibiotic therapy, predicting the duration, and monitoring its effectiveness in oncological patients.

Keywords: procalcitonin (PCT), cancer patients, sepsis, laboratory diagnostics.

Прозрачность исследования – Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Сарсембаев Б.К., Кузикеев М.А., Садыкова Т.Т.; научный дизайн – Сарсембаев Б.К., Оразбек Е.К.; исполнение заявленного научного исследования – Сарсембаев Б.К., Кузикеев М.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Сарсембаев Б.К., Садыкова Т.Т.; создание научной статьи – Сарсембаев Б.К., Кузикеев М.А., Садыкова Т.Т.

Сведения об авторах:

Садыкова Толкын Таждиновна – к.м.н., доцент, завуч кафедры Онкологии, КазНМУ имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +7-701-712-30-92, e-mail: sadykova.tolkyn@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4430-6784>;
 Кузикеев Марат Анатольевич (корреспондирующий автор) – доктор медицинских наук, врач онколог, доцент кафедры хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Казахстанско-российского медицинского университета, КРМУ г. Алматы, ул. Торекулова, Д. 71, 050000, Республика Казахстан, тел. +77073535999, e-mail: marat_kuzikeev@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4559-1276>.
 Сарсембаев Бауыржан Касымович – доктор медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог ТОО «Клиника Рахат» г. Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017886082; e-mail: bauyr_s_71@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5520-5615>;
 Оразбек Елдос Кибат ұлы – резидент кафедры Онкологии, КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: eldos.orazbek.90@gmail.com, ID ORCID: нет.