



## ПРОКАЛЬЦИТОНИН КАК ПРЕДИКТОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ COVID-19

*Авдеева М.Г.<sup>1</sup>, Облокулов А.Р.<sup>2</sup>, Эргашов М.М.<sup>2</sup>*

Кубанский государственный медицинский университет Краснодар, Россия<sup>1</sup>  
Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино  
Бухара, Республика Узбекистан<sup>2</sup>

### ✓ Резюме

*В статье представлены лабораторные характеристики, а также потенциальные возможности биомаркеров для прогнозирования тяжести заболевания у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Обследовались 120 больных новой коронавирусной инфекцией. У всех пациентов была лабораторно подтверждена инфекция SARS-CoV-2. Пациенты были разделены на тяжелых больных (n=60) и пациентов со среднетяжелыми формами (n=60). Средний возраст составил 53 года, из 120 пациентов 96 (80%) были мужчинами.*

*Изучено значение прокальцитонина как биомаркера для оценки: риска бактериальной инфекции, прогрессирования заболевания, своевременного назначения антибактериальных препаратов и продолжительности курса антибактериальной терапии.*

*Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, желудочно-кишечные, неврологические, кожные проявления, прокальцитонин.*

## ПРОКАЛЬЦИТОНИН COVID-19 ДА АНТИБАКТЕРИАЛ ТЕРАПИЯ ПРЕДИКТОРИ СИФАТИДА

*Авдеева М.Г.<sup>1</sup>, Облокулов А.Р.<sup>2</sup>, Эргашов М.М.<sup>2</sup>*

Кубан давлат тиббиёт университети Краснодар, Россия<sup>1</sup>  
Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро Давлат тиббиёт институти  
Бухоро, Ўзбекистон<sup>2</sup>

### ✓ Резюме

*Ушбу мақолада SARS-CoV-2 билан инфицирланган беморларда лаборатор кўрсаткичлар ҳамда биомаркерларнинг касаллик кечилиши оғирлигини баҳолашдаги потенциал имкониятлари тақдим этилган. Янги коронавирусли инфекция билан касалланган 120 нафар бемор кузатишган. Барча беморларда SARS-CoV-2 инфекцияси лаборатор тасдиқланган. Беморлар оғир кечимли (n=60) ва ўрта оғир кечимли (n=60) икки гуруҳга бўлинган. Кузатув остидаги беморлар орасидаги ўртача ёши 53, 120 нафар бемордан 96 (80%) нафарини эркаклар ташкил қилади.*

*Прокальцитонин биомаркер сифатида бактериал инфекция хавфи, касалликнинг прогрессияланиши ва антибактериал терапия давомийлигини баҳолашдаги аҳамияти ўрганилди.*

*Калит сўзлар: SARS-CoV-2, COVID-19, ошқозон-ичак белгилари, неврологик белгилари, теридаги ўзгаришлар, прокальцитонин.*

## PROCALCITONIN AS A PREDICTOR OF ANTIBACTERIAL THERAPY FOR COVID-19

*Avdeeva M.G.<sup>1</sup>, Oblokulov A.R.<sup>2</sup>, Ergashov M.M.<sup>2</sup>*

Kuban State Medical University Krasnodar, Russia<sup>1</sup>  
Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino  
Bukhara, Republic of Uzbekistan<sup>2</sup>

#### ✓ *Resume*

*The article presents laboratory characteristics, as well as the potential of biomarkers to predict the severity of the disease in patients infected with SARS-CoV-2. 120 patients with a new coronavirus infection were examined. All patients had laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection. Patients were divided into severe patients (n=60) and patients with moderate forms (n=60). The median age was 53 years, and of the 120 patients, 96 (80%) were men.*

*The significance of procalcitonin as a biomarker for assessing the risk of bacterial infection, disease progression, timely prescription of antibacterial drugs and the duration of antibiotic therapy was studied.*

*Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, gastrointestinal, neurological, skin manifestations, procalcitonin.*

#### Актуальность

В конце 2019 года новый коронавирус был идентифицирован как возбудитель вспышки пневмонии в Ухане, Китай, которая впоследствии распространилась по всему миру в результате глобальной пандемии. Во всем мире зарегистрировано более 437 миллионов подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе почти 6 миллионов случаев смерти (<https://www.who.int/>).

COVID-19 – это заболевание, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2. [1, 2]. У большинства пациентов с COVID-19 развиваются симптомы респираторной инфекции, у некоторых из них они прогрессируют до более тяжелого системного заболевания, характеризующегося устойчивой лихорадкой, острым повреждением легких с острым респираторным дистресс-синдромом, полиорганной недостаточностью, шоком и высокой летальностью [3, 4, 5]

Прокальцитонин (ПКТ) был предложен в высоко цитируемых исследованиях в качестве потенциально ценного биомаркера сыворотки для диагностики бактериальных инфекций в целом [6]. Установлено, что уровень прокальцитонина коррелирует с риском прогрессирования бактериальных инфекций и снижается после выздоровления [7]. До COVID-19 было показано, что алгоритмы контроля назначения противомикробных препаратов (AMS) на основе уровня прокальцитонина в сыворотке крови эффективны для различия бактериальных и небактериальных инфекций дыхательных путей, что приводило к снижению смертности, меньшему использованию антибиотиков и снижению риска развития их побочных эффектов [8]. При COVID-19 первоначальные сообщения о пользе ПКТ были получены у госпитализированных пациентов, у которых обнаружена корреляция ПКТ с тяжестью заболевания, более длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и летальностью в стационаре [9,10, 11]. Прокальцитонин при неосложненной коронавирусной инфекции с поражением легких находится в пределах референсных значений [12]. Повышение ПКТ свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом прогрессирования бактериальных осложнений.

Накапливающиеся данные показывают, что более 80% пациентов с COVID-19 получают лечение антибиотиками, поскольку выявить пациентов с COVID-19 без сопутствующей бактериальной инфекции, у которых можно было бы безопасно прекратить прием антибиотиков затруднительно. Однако последние клинические данные показывают, что прокальцитонин может помочь в оценке состояния этих пациентов и снизить ненужное использование антибиотиков [13,14, 15,16].

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

#### Материал и методы

Это исследование было одноцентровым ретроспективным когортным исследованием. Мы включили всех пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, госпитализированных в инфекционную больницу с 10 июня по 12 сентября 2020 года в Бухаре. Клинические данные были получены из электронных медицинских карт, включая демографические данные, историю воздействия, признаки и симптомы, а также лабораторные данные при поступлении. При поступлении в отделение стационарной скорой медицинской помощи все больные были

оценены по шкале NEWS. Средний балл составил  $5,6 \pm 1,6$ . Это позволяло быстро проводить сортировку больных и самых тяжелых направлять в отделение интенсивной терапии. Всем пациентам с COVID-19, включенным в это исследование, был поставлен диагноз в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению пневмонии, вызванной инфекцией нового коронавируса. У всех пациентов была лабораторно подтверждена инфекция SARS-CoV-2 (результат ОТ-ПЦР в реальном времени, специфичный для SARS-CoV-2, был положительным).

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

Средний возраст составил 53 года, из 120 пациентов 96 (80%) были мужчинами. Среднее время от появления симптомов до госпитализации составляло 2-3 дня, а среднее время до постановки диагноза тяжелого заболевания составляло 3-4 дня.

Общий анализ крови с определением количества лейкоцитов (WBC), лимфоцитов (LYM), мононуклеаров (MONO), нейтрофилов (NEU) были выполнены на образцах крови. Параметры биохимии крови: аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), глюкоза (GLU), мочевины, креатинин и С-реактивный белок (СРБ) были измерены с помощью автоматического биохимического анализатора MINDRAY BC – 30 (Китай).

Концентрация ПКТ была определена с помощью метода ИФА с использованием наборов реагентов для иммуоферментного определения концентрации ПКТ в плазме крови ПКТ –ИФА-БЕСТ. Пациентам со средней степенью тяжести и тяжелой формой исследование проводили на 2-ой день при поступлении, 3 и 5-й день лечения. За верхнюю границу нормы принимали концентрацию, равную 0,05 нг/мл. Полученные данные сопоставляли с рекомендациями по клинической интерпретации результатов определения уровня ПКТ в сыворотке крови: 0,1–0,25 нг/мл – вероятность бактериальной инфекции очень мала; 0,25–0,5 нг/мл – возможна локальная бактериальная инфекция; 0,5–2,0 нг/мл – высокая вероятность бактериальной инфекции, возможна системная бактериальная инфекция; 2,0–10,0 нг/мл – высокая вероятность системной бактериальной инфекции, возможен тяжелый сепсис; >10,0 нг/мл – высокая вероятность тяжелого сепсиса [17].

### Результат и обсуждение

При изучении клинической картины установлено, что наиболее частым симптомом при поступлении была лихорадка, выявленная у 115 больных, за которой следовали респираторные симптомы, такие как кашель – у 92, мокрота – у 25, одышка – у 66, боль в горле – у 75, кровохаркание – у 2 больных.

Наиболее частыми желудочно-кишечными симптомами у пациентов с COVID-19 были: анорексия – у 108, диарея – у 16, тошнота – у 18, рвота – у 12, боль в животе – у 10 пациентов.

Из неврологических симптомов присутствовали такие как головная боль – у 105, утомляемость – у 104, головокружение – у 37, потеря вкуса – у 35, потеря обоняния – у 38, миалгия – у 32, спутанность сознания – у 35, судороги – у 4 больных (рис. 1).

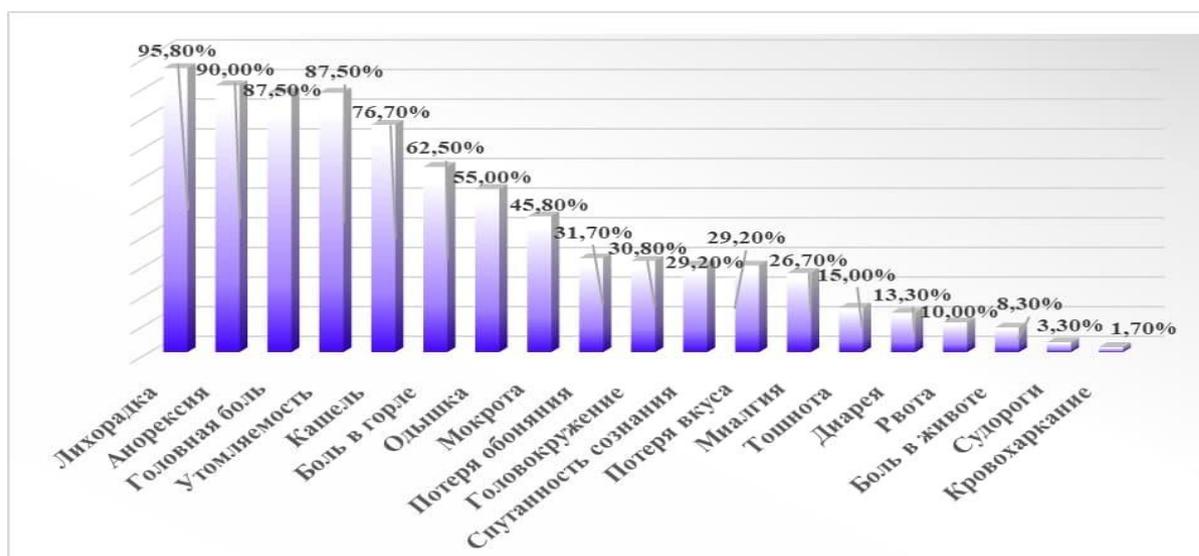


Рис. 1. Частота проявления симптомов у больных COVID-19 (%)

Также регистрировались офтальмологические проявления, такие как конъюнктивит – у 48, слезотечения – у 12 пациентов.

По результатам обследования 120 больных, выяснилось, что у 25 пациентов (20,8%) были обнаружены кожные проявления. У 18 (20,8%) пациентов они проявились одновременно с манифестацией других симптомов, у 7 (28%) пациентов – после госпитализации. Среди кожных проявлений регистрировались ангииты у 10 больных, эритематозная сыпь у 7 пациентов, распространенная крапивница у 5, а также везикулы и папулосквамозные сыпи у 3 пациентов (рис. 2).

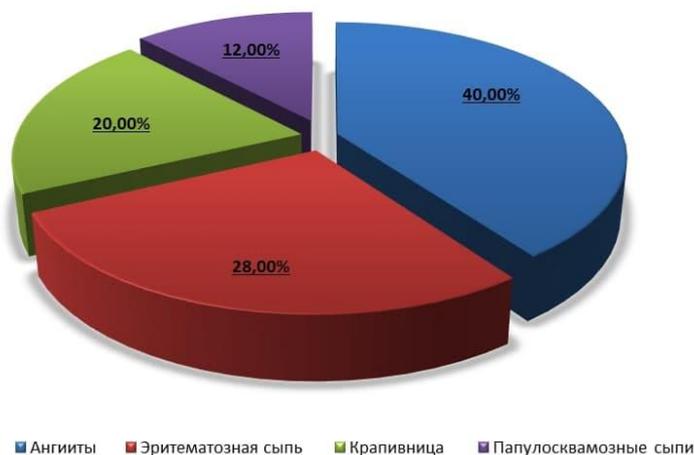


Рис. 2. Удельный вес элементов среди кожных проявлений у больных COVID-19 (%)

По результатам лабораторных данных было выяснено, что у 40 больных (33,3%) наблюдалась лейкопения, у 56 больных (46,7%) – лейкоцитоз; у 88 больных (73,3%) выявлена лимфоцитопения, у 24 больных (15,0%) – повышение количества лимфоцитов.

Количество тромбоцитов и параметры коагуляции были проанализированы в настоящем исследовании. Из 120 пациентов, включенных в исследование, тромбоцитопения была обнаружена у 23 (24,2%), тромбоцитоз - у 18 (15,0%).

У 64 (53,3%) из 120 наблюдаемых пациентов содержание ПКТ составила 0,05-0,1 нг/мл, у 46 (38,3%) пациентов - 0,1-2,0 нг/мл, у 10 (8,4%) - более 2,0 нг/мл. Эти анализы были получены в течение первых 48-72 часов от начала заболевания. И на основании содержания ПКТ в сыворотке крови они условно были разделены на 3 группы. В дальнейшем анализы повторяли на 3-й, 5-й день, у тяжелых больных уровень ПКТ исследовали и на 7-й день лечения. Больные у которых уровень ПКТ определялся свыше 0,1 нг/мл расценивались как имеющие ко-инфекцию и им были рекомендованы для лечения антибиотики (комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты, цефалоспорины 2-3 поколения), тяжелым больным меропенем и респираторные фторхинолоны (левофлоксацин). Эффективность лечения оценивалась как недостаточная, если после 3-х дней лечения не отмечалось уменьшения уровня ПКТ в сыворотке крови на 50%. В таких случаях, можно предполагать, что лечение не даёт ожидаемого эффекта. Следовательно, необходимо изменять тактику антибактериальной терапии. Если же уровень ПКТ снижается, это будет означать, что лечение дало ожидаемый результат. Как только произойдет снижение количества ПКТ примерно на 80-90% от пикового уровня, рекомендуется прекращение антибактериальной терапии.

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

У 38 (82,6%) пациентов 2-й группы, получавших антибактериальные препараты, как в случаях ко-инфекции, содержание ПКТ снизилось на 50%, а у 8 (17,4%) пациентов уровень ПКТ оставался достоверно высоким. Только у 3 (30%) пациентов из 10 тяжелобольных отмечался положительный результат. Когда на фоне антибактериальной терапии на 3-ий день

лечения не наблюдалось снижения уровня ПКТ, для лечения этих больных была назначена другая комбинация антибактериальных препаратов.

Данные нашего исследования, полученные на 5-й день лечения, показали, что по результатам первого этапа у 18 пациентов 1 группы уровень ПКТ достоверно снизился и нормализовался. У 6 (13%) пациентов 2-й группы уровень ПКТ оставался достоверно высоким и продолжали лечение антибактериальными препаратами. У 2 (20%) пациентов 3-й группы, несмотря на введение антибактериальных препаратов, уровень ПКТ оставался высоким, болезнь закончилась летально.

### Выводы

1. Прокальцитонин является биомаркером для оценки риска бактериальной инфекции и прогрессирования заболевания.
2. Уровень прокальцитонина может служить биомаркером присоединения бактериальной инфекции к COVID-19 и определять своевременное назначение антибактериальных препаратов и продолжительность курса антибактериальной терапии.
3. Снижение уровня ПКТ на 80-90% от пикового уровня, является одним из маркеров для прекращения антибактериальной терапии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Lu H., Stratton C.W., Tang Y.-W.: Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J. Med. Virol.*, 2020; 92: 401–402.
2. Zhu N., Zhang D., Wang W.: A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382: 727–733.]
3. Oblokulov A.R., Niyozov G.E. (2020) Clinical and epidemiological characteristics of patients with COVID-19. *International Journal of Pharmaceutical Research*; 12(4):3749-3752.
4. Oblokulov A.R., Musaeva D.M., Elmurodova A.A. (2020) Clinical and epidemiological characteristics of the new coronavirus infection (COVID-19). // *New Day in Medicine*. №2 (30/2) p.110-115.
5. Cao Y., Liu X., Xiong L. et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.*, 2020; doi: 10.1002/jmv.25 822.
6. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY (2006) Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 34(7):1996–2003.
7. Kutz A, Briel M, Christ-Crain M, et al. Prognostic value of procalcitonin in respiratory tract infections across clinical settings. *Critical Care (London, England)* 2015; 19 (1):74.
8. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*.2017;10:CD007498.
9. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-9.
10. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, Jackson AIR, Celinski M, Dushianthan A, et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 22:782-4.
11. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020; 368:m1091.
12. Guan, W., Ni, Z., Hu, Y. et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China // *N Engl J Med*. 2020; 382 (18): 1708-1720.
13. Williams E.J. et al. (2020) Routine measurement of serum procalcitonin allows antibiotics to be safely withheld in patients admitted to hospital with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. doi. org/10.1101/2020.06.29.20136572.
14. Niyazov G.E., Oblokulov A.R., Pondina A.I. et al. (2020) Clinical and epidemiological characteristics of COVID-19 patients // *New Day in Medicine*. №4 (32) 110-115 p.
15. Oblokulov, A. R., Husenova, Z. Z., & Ergashev, M. M. (2021). Procalcitonin as an indicator of antibacterial therapy in covid-19. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 5220-5224.
16. Elmurodova A. A. (2022) “Specific Features of the Hemostatic System in Covid-19”. *CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES* 3, 82-85.
17. Meisner M. Procalcitonin – biochemistry and clinical diagnosis. Bremen: UNI-MED; 2010. 128 p.

Поступила 09.02.2022