

DOI: 10.15690/vsp.v16i4.1781

А.С. Полякова^{1, 2}, М.Д. Бакрадзе^{1, 2}, В.К. Таточенко¹, Д.Д. Гадлия¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в практике инфекциониста

Контактная информация:

Полякова Анастасия Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр отделения диагностики и восстановительного лечения НИИЦ здоровья детей, доцент кафедры факультетской педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-21, e-mail: darmanyant@nczd.ru

Статья поступила: 08.06.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

С учетом колоссальной частоты инфекционных заболеваний среди детского населения перед педиатрами стоит задача не просто вылечить пациента, но сделать это в максимально короткие сроки с индивидуальным подходом к каждому ребенку. Одним из основных аспектов диагностики у лихорадящих детей является дифференцирование бактериальной инфекции от вирусной с целью назначения своевременной антибактериальной терапии одним пациентам и предупреждения полипрагмазии у других. Кроме того, немаловажный момент заключается в определении категории пациентов с тяжелой бактериальной инфекцией, требующей наиболее пристального внимания. В статье представлены основные аспекты дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных инфекций с учетом клинической симптоматики и лабораторных показателей — концентрации прокальцитонина, С-реактивного белка, лейкоцитов. Даны пределы значений прокальцитонина при различных нозологических формах и возможности их использования при назначении, продолжении или замене антибактериальной терапии в педиатрической практике.

Ключевые слова: прокальцитонин, С-реактивный белок, маркеры бактериального воспаления, лихорадка у детей.

(Для цитирования: Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Гадлия Д.Д. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в практике инфекциониста. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (4): 334–341. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1781)

ВВЕДЕНИЕ

Практически каждый ребенок хотя бы один раз в год переносит заболевание, сопровождающееся лихорадкой [1]. Именно этот симптом заставляет волноваться и родителей, и врачей, что приводит к назначению большого числа лекарственных средств — не только жаропонижающих, но и системных антибиотиков. Однако лечение лихорадки как таковой не должно быть самоцелью: необходимо выяснить причину повышения температуры и, что главное, выделить ту категорию пациен-

тов, которым показано незамедлительное лечение, хотя в большинстве случаев лихорадка обусловлена вирусной инфекцией и не требует какого-либо лечения [1].

Первичными и основными задачами врача при лихорадке являются дифференциальная диагностика между вирусной и бактериальной инфекцией и выбор тактики ведения пациента, а уже вторичными — снижение температуры тела, особенно с учетом того, что высота лихорадки, как правило, не коррелирует со степенью тяжести заболевания [1].

Anastasia S. Polyakova^{1, 2}, Maya G. Bakradze^{1, 2}, Vladimir K. Tatochenko¹, Diana D. Gadlia¹¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Diagnostic Value of Determining the Level of Procalcitonin in the Practice of an Infectious Disease Specialist

Considering the colossal frequency of infectious diseases among children, pediatricians face the task not only to cure the patient but also to do this as soon as possible with an individual approach to each child. One of the main aspects of diagnosis in febrile children is the differentiation of a bacterial infection from viral one in order to assign timely antibiotic therapy to one patient and to prevent excessive assignment to others. In addition, an important point is to identify the category of patients with a severe bacterial infection, which requires the most attention. The article reveals the main points of a differential diagnosis of bacterial and viral infections, considering clinical symptoms and laboratory parameters: the concentration of procalcitonin, C-reactive protein, and leukocytes. The limits of procalcitonin values for various nosological forms and the possibility of their use in terms of the appointment, continuation or replacement of antibacterial therapy in pediatric practice are described.

Key words: procalcitonin, C-reactive protein, bacterial inflammation markers, fever in children.

(For citation: Polyakova Anastasia S., Bakradze Maya G., Tatochenko Vladimir K., Gadlia Diana D. Diagnostic Value of Determining the Level of Procalcitonin in the Practice of an Infectious Disease Specialist. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (4): 334–341. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1781)

Цель настоящей статьи — обобщение опыта отделения диагностики и восстановительного лечения Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (НМИЦ здоровья детей, Москва) по дифференциальной диагностике острых бактериальных и вирусных болезней детского возраста и его сопоставление с мировыми данными по этой проблеме.

ПРОКАЛЬЦИТОНИН КАК МАРКЕР БАКТЕРИАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ **Нозологическая структура лихорадочных состояний у детей**

Опыт показывает, что зачастую на основании клинических признаков уже у постели больного с той или иной долей вероятности можно судить о природе заболевания. При невозможности дифференцировать сходные проявления вирусной и бактериальной инфекции требуется лабораторное или инструментальное подтверждение диагноза. Отдельная категория больных (а их около 20% [2]) — пациенты с так называемой лихорадкой без очага инфекции (ЛБОИ). О таком диагнозе можно говорить, когда кроме лихорадки не удается выявить симптомов, указывающих на какое-либо конкретное заболевание. Среди этих пациентов есть дети с вирусными болезнями (респираторными, энтеровирусными, вирусом герпеса 6-го типа), однако у 20% больных под маской ЛБОИ скрываются тяжелые бактериальные инфекции.

Тяжелые бактериальные инфекции (ТБИ) — термин, принятый инфекционистами для обозначения лихорадочных заболеваний, несвоевременное лечение которых представляет либо угрозу жизни, либо серьезные последствия для больного ребенка [2]. К этой группе относят такие патологические состояния, локализация которых при первом осмотре не определена, а именно: бактериемия, тяжелую (бактериемическую, деструктивную) пневмонию, инфекцию мочевой системы, менингит, остеомиелит. Отсутствие стандартизованного подхода к диагностике и лечению ЛБОИ затрудняет выделение группы высокого риска по развитию ТБИ. С одной стороны, это приводит к необоснованному назначению антибактериальной терапии в случае вирусной этиологии заболевания, с другой — к отказу от этиотропного лечения при ЛБОИ бактериальной этиологии. Одним из способов диагностики ТБИ является бактериологическое исследование крови, мочи и/или спинномозговой жидкости. Однако для получения результатов требуется от нескольких часов до суток, поэтому влияние этого метода на выбор стартовой лечебной тактики невелико [2].

Маркеры воспаления

Принято считать, что лейкоцитоз выше $15 \times 10^9/\text{л}$, или абсолютное число нейтрофилов более $10 \times 10^9/\text{л}$, или число палочкоядерных форм более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ являются признаками бактериальной инфекции [2]. Однако унифицированный подход к диагностике не оправдывает себя в полной мере. Например, частота бактериемии у детей с лихорадкой и такими показателями составляет всего лишь 15–20%, а при содержании лейкоцитов менее $15 \times 10^9/\text{л}$ — 11% [3]. В то же время ряд вирусных инфекций (например, аденовирусная) могут сопровождаться высоким, даже нейтрофильным лейкоцитозом, а для детей первых 2 лет жизни содержание лейкоцитов в пределах $15–17 \times 10^9/\text{л}$ вообще является нормой [2].

Еще один неспецифический маркер — скорость оседания эритроцитов периферической крови, которая, как

правило, повышается при наличии в сыворотке факторов воспаления, например фибриногена [4]. Именно поэтому ориентироваться на показатель скорости оседания эритроцитов довольно сложно, тем более что он повышается в поздние сроки острого заболевания [4], иногда уже при выздоровлении пациента, что раньше приводило педиатров в замешательство.

Таким образом, важно иметь возможность проведения лабораторных диагностических мероприятий, позволяющих не только с высокой долей вероятности определить наличие бактериальной инфекции, но и сделать это в максимально ранние сроки болезни. А выполнение этих тестов должно быть доступным не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях.

Одним из таких маркеров бактериальной инфекции на протяжении длительного времени является С-реактивный белок (СРБ) — белок острой фазы воспаления, вырабатываемый в печени. Повышение его концентрации в значительной мере помогает в диагностике бактериальной инфекции. Однако зафиксировать высокие значения СРБ можно не ранее чем через 12 ч от начала заболевания, а максимальных значений он достигает только через 48–72 ч [5, 6]. Кроме того, известно, что многие вирусные инфекции (аденовирусная, Эпштейна–Барр) также сопровождаются повышением концентрации СРБ. Следовательно, несмотря на невысокую стоимость и доступность определения этого маркера, практическому врачу при работе с острыми лихорадками пациентами требуются иные показатели, позволяющие точнее и быстрее оценить риск бактериемии и ТБИ. Это поможет существенно снизить частоту назначения системной антибактериальной терапии при отсутствии к этому показаний [6].

Таким маркером стал прокальцитонин (ПКТ) — предшественник гормона кальцитонина, впервые описанный как белок, вырабатываемый в нейроэндокринных С-клетках щитовидной железы, состоящий из 116 аминокислот, имеющий молекулярную массу 14,5 кДа [7]. Известно, что ПКТ регулирует метаболизм кальция и ингибирует резорбцию костной ткани остеокластами [8].

Впервые определение концентрации ПКТ радиоиммунометрическим методом было использовано с целью диагностики медуллярного рака щитовидной железы и мелкоклеточной карциномы легкого [8]. Так были определены границы показателя от повышенных при онкологических заболеваниях до нормальных значений (не выше 0,05 нг/мл) у практически здоровых лиц. В 1990-х годах впервые были получены данные о резком повышении уровня ПКТ при системном воспалении, что способствовало продолжению изучения роли этого белка [8]. Полученные позднее данные о значительном увеличении концентрации ПКТ при ТБИ у пациентов после тотальной тиреоидэктомии подтвердили вывод о его выработке тканями и вне щитовидной железы [9, 10]. В 2000 г. ПКТ рассматривался уже как возможный предиктор бактериальной инфекции у пациентов с сепсисом и менингитом [9, 11]. К настоящему времени доказана корреляция уровня ПКТ с тяжестью синдрома полиорганной недостаточности [12]. В многочисленных исследованиях, преимущественно включавших пациентов с сепсисом, находившихся в отделении интенсивной терапии, продемонстрировали значительно более высокую прогностическую ценность повышения содержания ПКТ в отношении ТБИ в сравнении с концентрацией СРБ и числом лейкоцитов [13, 14]. Интересно, что такого же

повышения ПКТ в сыворотке крови почти не происходит при вирусных инфекциях, что, вероятно, связано с ингибирующим действием интерферона γ на процессы выработки ПКТ [15].

Также исследование уровня ПКТ получило широкое распространение благодаря результатам исследований, показавшим очень быстрое повышение содержания этого белка в ответ на инфекцию: уже в первые 2–6 ч от начала заболевания с достижением максимального значения в течение 24 ч [8]. Период полураспада ПКТ составляет 25–35 ч, что позволяет быстро отследить снижение уровня при улучшении состояния пациента [8]. Именно поэтому ПКТ в большей степени, нежели СРБ, может быть использован для мониторинга течения заболевания [16].

Немаловажно иметь в виду возможность повышения содержания ПКТ при травме и в послеоперационном периоде, что может быть связано с транслокацией бактерий или токсинов [17]. Так, уровень ПКТ выше 2 нг/мл отмечается примерно в 8% случаев после операций на сердце и легких и почти в каждом четвертом случае при операциях на кишечнике. Значения ПКТ, превышающие 10 нг/мл, практически не встречаются при гладком течении послеоперационного периода, но наблюдаются в 92% случаев при развитии каких-либо осложнений [17].

Лабораторные методы определения уровня ПКТ

В отделение диагностики и восстановительного лечения НМИЦ здоровья детей ежегодно госпитализируют около 1,5 тыс. пациентов. Среди них основную долю составляют дети с лихорадкой. При поступлении таким пациентам назначают (помимо других тестов) клинический анализ крови и, в большинстве случаев, измерение концентрации СРБ и ПКТ.

Разработчиком прокальцитонинового теста и лидера продаж в мире является компания Termo Fisher Scientific Brahms (Германия).

Полуколичественный иммунохроматографический тест с 30-минутным периодом инкубации BRAHMS PCT-Q основан на использовании моноклональных мышинных антикатакальциновых антител, конъюгированных с коллоидным золотом (метка), и поликлональных антикальцитонинных антител (плотная фаза). Диапазон измерения теста — < 0,5; 0,5–2; 2–10 и > 10 мкг/л. Преимущество метода состоит в возможности быстрого получения результатов с высокой степенью достоверности вне лаборатории, без применения дополнительной аппаратуры и участия специального медицинского персонала. В настоящее время он активно используется для диагностики и контроля эффективности лечения острых бактериальных инфекций.

Также существуют иммунолюциметрические тесты Brahms Lumitest PCT, Brahms PCT Kryptor (Termo Fisher Scientific Brahms, Германия), Vidas Biomerieux (Biomerieux, Франция) [10] для количественного определения содержания ПКТ в сыворотке крови [18]. Количественные методы измерения необходимы для мониторинга состояния и оценки эффективности лечения.

Лаборатория НМИЦ здоровья детей имеет возможность осуществлять количественное определение уровня ПКТ двумя методами. Один из них — Thermo Scientific Brahms PCT sensitive Kryptor (гомогенный иммунохимический анализ с использованием TRACE-технологии). Выполняется на приборе Kryptor — автоматическом анализаторе произвольного доступа с обеспечением высо-

кой точности и воспроизводимости между сериями анализов. Период инкубации — 19 мин.

Другой тест — Vidas Brahms PCT — ферментсвязанный флуоресцентный анализ (ELFA) для определения концентрации прокальцитонина с помощью анализаторов Vidas. Одноэтапный анализ основан на комбинации иммуноферментной реакции («сэндвич») и флуоресцентного определения продуктов реакции (иммуноферментный анализ). Период инкубации — 20 мин.

ПКТ при тяжелой бактериальной инфекции

Показано, что ПКТ является более информативным в сравнении с СРБ и числом лейкоцитов показателем для диагностики ТБИ и скрытой бактериемии [2, 3]. По результатам исследований, низкий уровень ПКТ лучше предсказывает отсутствие бактериальной инфекции, нежели высокий уровень ПКТ ее наличие. Метаанализ, проведенный С. Уо и соавт. в 2012 г. [3], показал, что для детей с ЛБОИ при диагностике ТБИ повышение концентрации ПКТ выше 0,5 нг/мл имеет достаточно высокую чувствительность (83%) и невысокую специфичность (69%). Лишь в немногих источниках можно найти данные о значимом повышении ПКТ более 2 нг/мл как предиктора ТБИ у пациентов с ЛБОИ [5, 19]. Так, было показано, что превышение этого показателя у лихорадящих детей различного возраста позволяет дифференцировать ТБИ от ее отсутствия [20].

По нашим данным, наиболее значимым предиктором бактериемии и ТБИ являются содержание ПКТ более 2 нг/мл и концентрация СРБ выше 70 мг/л. ПКТ, в отличие от СРБ, у 20% детей с острой респираторной вирусной инфекцией повышается до 0,5–2 нг/мл, но не превышает уровня 2 нг/мл [2]. Во всех случаях, сопровождавшихся уровнем ПКТ более 2 нг/мл, отмечался быстрый ответ на антибактериальную терапию, что указывало на бактериальную этиологию заболевания [2]. В работе Е. Старовойтовой также показано, что среди маркеров бактериального воспаления (СРБ, лейкоцитоз) наибольшими чувствительностью и специфичностью (85 и 92% соответственно) обладает уровень ПКТ только выше 2 нг/мл, а повышение концентрации СРБ выше 30 мг/л превосходит показатель лейкоцитоза 15×10^9 /л (чувствительность и специфичность — 76%) [21]. Именно поэтому ПКТ рассматривается нами как наиболее надежный маркер бактериального воспаления.

ПКТ при пневмонии

Аускультативная картина типичной (чаще всего пневмококковой) пневмонии весьма специфична (локальное изменение перкуторного звука и дыхания, возможное наличие мелкопузырчатых хрипов), но малочувствительна (например, в начале болезни хрипы часто отсутствуют, что может привести к гиподиагностике пневмонии). В таких случаях следует учитывать другие общие признаки, подтверждая диагноз рентгенологически. Кроме того, наличие характерных для бронхита рассеянных сухих и влажных хрипов не всегда позволяет исключить пневмонию. Для пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* (атипичная пневмония), свойственно наличие бронхитической аускультативной картины. При этом диагноз помогает поставить характерная для этой инфекции стойкая фебрильная температура тела без выраженного токсикоза, скудный катар с гиперемией конъюнктив, а также асимметрия хрипов. Часто при этом тень инфильтрата слабая и нечеткая [2].

Учитывая неоднозначность клинических признаков в разные сроки болезни, сложности экстренного выполнения рентгенологического исследования, а иногда и невозможность этиологически дифференцировать пневмококковую и атипичную пневмонии даже при наличии снимка, что принципиально для выбора лечения, большую помощь в диагностике оказывают лабораторные показатели.

Последнее исследование, начатое в 2012 г. в отделении диагностики и восстановительного лечения НМИЦ здоровья детей, включавшее детей с пневмонией, продемонстрировало, что в 92% случаев типичной пневмонии уровень ПКТ был $\geq 0,5$ нг/мл, в т.ч. у 4 детей с нормальными значениями лейкоцитов и концентрацией СРБ до 30 мг/л. Значение ПКТ ниже 0,5 нг/мл определялось, как правило, у пациентов, уже начавших успешно лечиться антибиотиком до госпитализации. В 85% случаев уровень СРБ превышал 60 мг/л. При атипичной пневмонии концентрация СРБ не превышала 30 мг/л в 62% случаев, а у остальных разброс данного показателя составил от 31 до 90 мг/л. Уровень ПКТ у этих пациентов не превышал 0,5 нг/мл в 100% случаев (табл. 1). Таким образом, невысокий уровень маркеров помогает в диагностике атипичной пневмонии на начальных сроках болезни, еще до появления специфических антител в сыворотке крови [22].

ПКТ при инфекции мочевых путей

Около 3% детей младшего возраста ежегодно переносят инфекцию мочевых путей. У отдельных пациентов инфекция ограничивается мочевым пузырем, однако у некоторых процесс затрагивает почки с развитием острого пиелонефрита [23]. Эти дети находятся в группе риска по развитию осложнений со стороны паренхимы почек, а также по развитию артериальной гипертензии. К сожалению, далеко не всегда возможно клинически четко дифференцировать инфекцию нижних и верхних мочевых путей, особенно на доречевом этапе развития ребенка. Высокая температура тела или явления дизурии могут сопровождать и то, и другое состояние. Ультразвуковые изменения также неспецифичны. Лишь нефросцинтиграфия с чувствительностью до 86% и специфичностью до 91% позволяет достоверно, но уже постфактум, судить о перенесенном пиелонефрите [21]. Однако, учитывая инвазивность исследования и его стоимость, оно не может быть рекомендовано в качестве рутинного метода, особенно у впервые заболевших детей. К тому же, нефросцинтиграфия не проводится в острый период течения болезни. Именно поэтому определение маркеров воспаления как диагностических кри-

териев пиелонефрита крайне востребовано и при этом достаточно изучено.

Анализ концентрации маркеров бактериального воспаления у детей с инфекцией мочевых путей в НМИЦ здоровья детей показал, что повышение содержания СРБ выше 60 мг/л значительно чаще наблюдается у детей с острым пиелонефритом в сравнении с пациентами, имеющими неосложненную инфекцию нижних мочевых путей (у 85 и 34% соответственно), так же как и ПКТ выше 2 нг/мл (у 83 и 36% соответственно). Концентрация СРБ выше 60 мг/л и ПКТ выше 2 нг/мл отличались более высокой диагностической точностью для выявления поражения почек, чем лейкоцитоз выше 15×10^9 /л, который обнаруживался лишь у 1/2 больных [22]. При этом содержание СРБ менее 20 мг/л не всегда может служить критерием для исключения диагноза острого пиелонефрита [24]. Однако прогностически более значимы именно значения ПКТ [21]. Результаты собственных исследований согласуются с наблюдениями авторов, которые рассматривают высокий уровень ПКТ в качестве маркера возможного пиелонефрита, поэтому дети с инфекцией мочевых путей и уровнем ПКТ выше 2 нг/мл должны быть обследованы с целью выявления/исключения анатомических изменений почек и мочевыделительной системы [25].

ПКТ при лихорадке без очага инфекции

В нашем отделении также были проанализированы клинические и лабораторные критерии дифференцирования ЛБОИ бактериальной и вирусной этиологии. Исследование включало 78 детей с лихорадкой без видимого очага инфекции. Ретроспективно эти пациенты были разделены на 2 группы. К 1-й группе отнесены 27 детей, у которых на основании исследования уровня маркеров бактериальной инфекции была предположена бактериемия. Подтверждение этого диагноза результатами посевов крови мы получили лишь у 2 детей. Однако у всех в пользу бактериемии говорило то, что введение одной дозы антибиотика давало быстрый эффект нормализации состояния. Ко 2-й группе нами отнесен 51 ребенок с вирусными инфекциями. Бактериальная этиология заболевания исключена по результатам лабораторных тестов дальнейшего течения болезни (маркеры бактериального воспаления, бактериологические исследования и т.д.), у части пациентов — по отсутствию эффекта от антибактериальной терапии. У 35 детей была диагностирована первичная инфекция вируса герпеса 6-го типа: у 15 — подтверждена лабораторно, у 20 — по появлению внезапной экзантемы на 4–5-е сут болезни. У 15 детей с ЕСНО-инфекцией — по наличию пятнисто-папулезной

Таблица 1. Концентрация С-реактивного белка и прокальцитонина у детей с пневмонией в момент госпитализации
Table 1. The concentration of C-reactive protein and procalcitonin in children with pneumonia at the moment of hospitalization

Нозологическая форма	С-реактивный белок, мг/л		
	< 30	30–60	> 60
Типичная пневмония (n = 34)	1 (3%)	4 (12%)	29 (85%)
Атипичная пневмония (n = 26)	16 (62%)	6 (23%)	4 (15%)
Нозологическая форма	Прокальцитонин, нг/мл		
	< 0,5	0,5–2	> 2
Типичная пневмония (n = 25)	2 (8%)	5 (20%)	18 (72%)
Атипичная пневмония (n = 17)	17 (100%)	0	0

сыпи, на 3–4-е сут заболевания вирус выявлен методом иммуноферментного анализа.

По результатам исследования лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$ обнаружен у 89% детей с бактериемией, при этом число лейкоцитов превышало $20 \times 10^9/\text{л}$ в 67% случаев. У 3 детей с бактериемией в ранние сроки заболевания число лейкоцитов находилось в пределах нормы. У всех пациентов с ЛБОИ вирусной этиологии число лейкоцитов было ниже $15 \times 10^9/\text{л}$.

У 26% детей с бактериемией концентрация СРБ была выше 30 мг/л, у 63% — выше 60 мг/л, в т. ч. у 3 пациентов с нормальным числом лейкоцитов. Почти в половине случаев (44%) бактериемии содержание ПКТ превышало 2 нг/мл. Однако у 28% детей этот показатель был ниже 0,5 нг/мл при положительных значениях других маркеров бактериальной инфекции, на которые мы и ориентировались при постановке диагноза до получения результатов бактериологического исследования крови в совокупности с неспецифическими признаками.

В группе детей с ЛБОИ вирусной этиологии во всех случаях концентрация СРБ была ниже 30 мг/л, ПКТ — ниже 0,5 нг/мл [22]. Представленные данные свидетельствуют о высокой диагностической значимости лейкоцитоза, СРБ и, в большей степени, ПКТ при ЛБОИ. В то же время ряд исследователей указывают на то, что уровни ПКТ, СРБ, лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов имеют равную диагностическую ценность в определении риска развития бактериемии и ТБИ у детей с ЛБОИ [26].

ПКТ при остром тонзиллите

Ранее в литературе описывалось, что острый тонзиллит вирусной (в частности, аденовирусной) этиологии может сопровождаться повышением уровня маркеров бактериальной инфекции в сыворотке крови [27]. Однако результаты исследований, выполненных в НМИЦ здоровья детей, одними из первых продемонстрировали (и в течение 7 лет неоднократно подтверждали) [2], что у детей с острым тонзиллитом ни уровень лейкоцитов, ни СРБ, ни ПКТ не позволяют достоверно судить о вирусной или бактериальной этиологии заболевания. Несмотря на то, что у большинства детей с острым тонзиллитом уровень ПКТ был низким, его умеренное повышение отмечалось при всех формах острого тонзиллита, а при инфекционном мононуклеозе и бактериальном тонзиллите превышение концентрации 2 нг/мл зафиксировано в 14 и 18% случаев соответственно (табл. 2) [28].

Мы не обнаружили высокой корреляции между повышением содержания СРБ и бактериальной этиологией острого тонзиллита. По сравнению с вирусными тонзиллитами бактериальный чаще дает выраженное повышение СРБ, однако чувствительность этого теста невелика (41%) при несколько большей специфичности (72%). Значимое различие получено лишь при сравнении бактериальных тонзиллитов и тонзиллитов, вызванных

вирусом Эпштейна–Барр, с уровнем СРБ ниже 30 мг/л, который был характерен для инфекционного мононуклеоза ($p = 0,001$). Исходя из этого, практическое значение может иметь лишь показатель прогностичности отрицательного результата, равный 80%, при показателе прогностичности положительного результата лишь 31%.

При бактериальных тонзиллитах чувствительность показателя ПКТ более 2 нг/мл составила 18%, тогда как специфичность — 93% [28]. Позднее появились и другие литературные данные о низкой информативности ПКТ в дифференциальной диагностике острого тонзиллита [29].

Таким образом, единственным значимым (чувствительность и специфичность приближаются к 100%) методом дифференциальной диагностики острого тонзиллита является бактериологическое исследование материала с небных миндалин и задней стенки глотки с обнаружением β -гемолитического стрептококка группы А или, как альтернатива, проведение экспресс-теста на его наличие [28]. Учет клинических признаков степени тяжести заболевания (уровень лихорадки, наличие плача, глазного контакта, отказа от еды и жидкости) у детей с острым тонзиллитом также не помогает в этиологической диагностике, и симптоматику заболевания нельзя использовать в качестве замены бактериологическому исследованию [22].

ПКТ при гастроэнтеритах

В дифференциальной диагностике острых гастроэнтеритов трудности возникают в связи с тем, что гематологические показатели (число лейкоцитов, нейтрофилов), а также концентрация СРБ не имеют достаточной ценности для суждения об этиологии различных форм заболеваний этой группы [30, 31]. По нашим данным, и острые вирусные, и бактериальные гастроэнтериты в начале болезни нередко сопровождались высоким уровнем этих показателей, что само по себе не являлось признаком бактериальной инфекции, а следовательно, не могло определять показаний для назначения антибактериальной терапии [32].

В последнем издании европейских клинических рекомендаций по острым гастроэнтеритам указано, что наличие таких симптомов, как лихорадка выше 40°C , боль в животе, стул с примесью крови и слизи, позволяет заподозрить течение бактериального гастроэнтерита, а рвота в сочетании с катаральными явлениями — вирусного [33].

Клиническая симптоматика бактериального гастроэнтерита в совокупности с высоким уровнем лейкоцитов в кале позволяет уверенно судить о наличии бактериальной инфекции (чувствительность 74%, специфичность 94%) [34]. На практике, основываясь только на клинической симптоматике и микроскопии кала, дифференцировать бактериальные и вирусные гастроэнтериты удается не всегда. Тем более что с учетом значительно более

Таблица 2. Доля детей с острым тонзиллитом разной этиологии, у которых обнаружены высокие уровни маркеров бактериального воспаления

Table 2. The proportion of children with acute tonsillitis of different etiology, who have high levels of bacterial inflammation markers

Маркер	Бактериальный тонзиллит (n = 38), %	Вирусный тонзиллит (n = 90), %	Инфекционный мононуклеоз (n = 53), %
Лейкоциты $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$	24	22	19
С-реактивный белок > 60 г/л	41	32	23
Прокальцитонин > 2 нг/мл	18	0	14

высокой частоты вирусных форм заболевания, высокой стоимости, длительности выполнения, а также невозможности выделить бактерионосителей с вирусным гастроэнтеритом рутинное бактериологическое исследование кала не рекомендуется [35]. Таким образом, необходимы более значимые предикторы для выделения тех форм острых гастроэнтеритов, которые требуют назначения системного антибиотика.

Диагностическая ценность ПКТ у детей с острыми гастроэнтеритами изучалась в ряде исследований. Так, например, по данным V. Ismaili-Jaha и соавт. [30], у детей в возрасте до 5 лет с вирусным гастроэнтеритом среднее значение ПКТ составило $0,13 \pm 0,5$ нг/мл, максимальное — $2,30$ нг/мл; при бактериальных диареях значительно выше — $5,30 \pm 4,9$ и $18,0$ нг/мл соответственно. Таким образом, авторы делают вывод, что определение содержания ПКТ позволяет своевременно дифференцировать бактериальные и вирусные гастроэнтериты.

ПКТ при менингите

Бактериальный менингит — тяжелое заболевание, требующее своевременной диагностики для быстрого назначения адекватного лечения. Неправильно выбранное лечение чревато развитием серьезных неврологических осложнений вплоть до летального исхода. Клинически, особенно в начале заболевания, далеко не всегда удается дифференцировать вирусный и бактериальный менингит, поскольку и в том, и в другом случае присутствуют лихорадка, часто в сочетании со рвотой, менингеальные знаки и стойкий красный дермографизм [16]. До сих пор «золотым стандартом» диагностики остается люмбальная пункция с исследованием cerebroспинальной жидкости, а также дополнительным анализом концентрации СРБ и числа лейкоцитов. Однако эти гематологические показатели не имеют высокой специфичности, что в некоторых случаях приводит к необоснованному назначению антибиотиков и длительной госпитализации пациентов с вирусным менингитом.

Учитывая скорость повышения содержания ПКТ (на 2–8 ч раньше, чем изменение концентрации СРБ [8]), его роль в дифференциальной диагностике менингитов в начале заболевания более значима. Диагностическая ценность ПКТ при этой нозологии изучалась в большом числе исследований, результаты которых отличаются по таким параметрам, как чувствительность (88–100%) и специфичность (66–100%). Высокая диагностическая ценность определения ПКТ со средней чувствительностью 96% и специфичностью 89% для уровня ПКТ > 2 нг/мл была показана в 8 исследованиях, в которые были включены 616 детей с различными формами менингитов. В 6 исследованиях продемонстрировано превосходство определения ПКТ над СРБ. Результаты метаанализа свидетельствуют, что уровень сывороточного ПКТ — наиболее значимый маркер в быстрой дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных менингитов у детей (чувствительность 96%, специфичность 89%) в отличие от СРБ (70 и 83% соответственно) [36]. Также показана целесообразность ежедневного определения ПКТ в первые 3 сут лечения и далее каждые 48 ч для оценки эффективности терапии бактериального менингита [37].

Сопоставление с общеклиническими проявлениями

В практической деятельности невозможно ориентироваться только на уровень ПКТ, поскольку этот маркер

бактериального воспаления представляет собой лишь дополнительный критерий, помогающий отличить вирусную инфекцию от бактериальной у лихорадящего ребенка. Окончательное решение о диагнозе в каждом конкретном случае должно основываться на совокупности данных анамнеза, клинических симптомов и лабораторных показателей [38].

В отделении диагностики и восстановительного лечения НМИЦ здоровья детей у пациентов с острыми лихорадочными состояниями мы оценивали наличие следующих признаков тяжести заболевания: снижение активности, рвота, раздражительность, отказ от еды и жидкости, сонливость, безутешность плача. Было показано, что чаще эти симптомы встречаются при ТБИ (пневмония, пиелонефрит, бактериемия), чем у детей с вирусными болезнями (респираторными, энтеровирусными, вирусом герпеса 6-го типа). При ЛБОИ снижение активности, отказ от еды и жидкости имеют наибольшую диагностическую ценность в дифференцировании бактериальных (бактериемия) и вирусных инфекций [22]. Данный факт во многих случаях позволяет уже при первом контакте с больным обоснованно назначать стартовую антибактериальную терапию и дифференцированно подходить к проведению дополнительных исследований. Исключение составляют острые тонзиллиты, при которых этиологический диагноз может основываться только на результатах бактериологического исследования или экспресс-теста на наличие β-гемолитического стрептококка группы А [22].

ПКТ как маркер отмены антибактериальной терапии

Избыточное назначение антибиотиков широкого спектра действия, помимо нежелательных последствий для самого пациента, удлинения времени госпитализации и повышения стоимости лечения, приводит к глобальному росту резистентности бактериальной флоры [2]. Именно поэтому специалисты всего мира ищут не только подходы к более быстрому и точному определению этиологического фактора для минимизации необоснованного назначения системных антибактериальных препаратов, но и алгоритмы ведения пациентов с бактериальной инфекцией, позволяющие сократить длительность курса антибактериального лечения без повышения риска развития осложнений или рецидива болезни. В настоящее время ожидаются результаты одной из наиболее масштабных работ по этому поводу с участием 1816 пациентов [39].

Опубликованы результаты исследования, в котором участвовали 1359 пациентов в возрасте 18 лет и старше с инфекцией нижних дыхательных путей [40]. Изучалась возможность назначения и отмены системной антибактериальной терапии в зависимости от концентрации ПКТ в сравнении со стандартным лечением. В обеих группах число осложнений и неблагоприятных исходов было одинаковым, однако в группе с регулярным контролем ПКТ длительность лечения антибиотиком и развитие нежелательных явлений, связанных с его назначением, оказались ниже (5,7 против 8,7 сут и 19,8 против 28,1% соответственно). Использование такого подхода в ведении пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей позволит сократить назначение системных антибиотиков без повышения риска рецидива болезни или летального исхода и будет способствовать снижению распространенности антибиотикорезистентности бактериальной флоры [40].

В другом исследовании также была показана возможность значительного снижения длительности курса антибактериальной терапии у нехирургических больных с предполагаемой бактериальной инфекцией при регулярном измерении ПКТ в сравнении с группой контроля [41].

Стратегия назначения и длительности лечения антибиотиком в зависимости от уровня ПКТ положительно зарекомендовала себя и у детей. Наиболее достоверные результаты были получены при уровне ПКТ ниже 0,5 нг/мл для небактериального воспаления, а выше 2 нг/мл — для бактериального сепсиса [42].

Однако у крайне тяжелых пациентов с сепсисом в отделениях интенсивной терапии ежедневное измерение ПКТ и попытка моментального терапевтического реагирования не имела значимого преимущества в сравнении со стандартной тактикой ведения [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПКТ показывает себя значимым маркером серьезной бактериальной инфекции. Используется для выделения инвазивной бактериальной инфекции, для назначения и оценки эффективности антибактериальной терапии. Применение теста по определению содержания ПКТ поможет снизить частоту неоправданных назначений и длительность проводимой антибиотикотерапии без повышения частоты развития нежелательных явлений. В отделении диагностики и восстановительного лечения НМИЦ здоровья детей наравне с клиническим анализом крови у лихорадящих детей обычно оценивают концентрацию СРБ и ПКТ. Частота повышения этих показателей при разных формах острой патологии различается, и интерпретировать их уровень однозначно удается далеко не всегда. Концентрация ПКТ наряду с клинической симптоматикой обычно рассматривается как приоритетный ход в решении вопроса о назначении системного антибиотика. Относительно длительности курса антибио-

тика мы ориентируемся на международные согласительные документы, касающиеся той или иной нозологии. Тем не менее именно ПКТ помогает в обосновании необходимости назначения второго антибиотика или в переходе с парентерального введения на пероральный прием. Такие подходы к ведению лихорадочных состояний позволяют максимально быстро выделить пациентов с высоким риском развития ТБИ для оказания им своевременной помощи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке АО «Термо Фишер Сайентифик».

FINANCING SOURCE

The article has been published with the support of Thermo Fisher Scientific.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

А. С. Полякова, М. Д. Бакрадзе, В. К. Таточенко сотрудничают с компаниями ASTELLAS, ООО «Джонсон & Джонсон», GlaxoSmithKline.

Д. Д. Гадлия подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Anastasia S. Polyakova, Maya D. Bakradze, Vladimir K. Tatochenko collaborate with ASTELLAS, Johnson & Johnson, GlaxoSmithKline.

Diana D. Gadlia confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

А. С. Полякова <http://orcid.org/0000-0003-4655-3375>

М. Д. Бакрадзе <http://orcid.org/0000-0001-6474-6766>

В. К. Таточенко <http://orcid.org/0000-0001-8085-4513>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National Institute for Health and Care Excellence: *Clinical Guidelines*. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2003. 310 p.
2. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. *Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения*. — М.: Педиатръ; 2017. — 320 с. [Baranov AA, Tatochenko VK, Bakradze MD. *Likhoradyashchii rebenok. Protokoly diagnostiki i lecheniya*. Moscow: Peditr™; 2017. 320 p. (In Russ).]
3. Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2012;60(5):591–600. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.05.027.
4. Jurado RL. Why shouldn't we determine the erythrocyte sedimentation rate? *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):548–549. doi: 10.1086/322605.
5. Kaur K, Mahajan R, Tanwar A. A novel marker procalcitonin may help stem the antibiotic overuse in emergency setting. *Int J Appl Basic Med Res*. 2013;3(2):77–83. doi: 10.4103/2229-516X.117051.
6. Quenot JP, Luyt CE, Roche N, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):21. doi: 10.1186/2110-5820-3-21.
7. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, et al. The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS Lett*. 1984;167(1):93–97. doi: 10.1016/0014-5793(84)80839-X.
8. Criticare.chat.ru [интернет]. Зубарев А. Прокальцитонин — новый маркер для диагностики тяжелой инфекции (обзор) // *Интенсивная терапия*. [Zubarev A. Prokal'tsitonin — novyi marker dlya diagnostiki tyazheloi infektsii (obzor). *Intensive Care Journal*. (In Russ).] [доступ от 01.07.2017]. Доступ по ссылке <http://criticare.chat.ru/004.html>.
9. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341(8844):515–518. doi: 10.1016/0140-6736(93)90277-N.
10. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(6):1605–1608. doi: 10.1210/jcem.79.6.7989463.
11. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med*. 2000;26(Suppl 2):S146–S147. doi: 10.1007/BF02900727.
12. Yukioka H, Yoshida G, Kurita S, Kato N. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure. *Ann Acad Med Singapore*. 2001;30(5):528–531.
13. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, et al. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37(3):363–368. doi: 10.1515/CCLM.1999.060.
14. Oberhoffer M, Russwurm S, Bredle D, et al. Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points. *Intensive Care Med*. 2000;26(Suppl 2):S170–174. doi: 10.1007/BF02900732.

15. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003;144(12):5578–5584. doi: 10.1210/en.2003-0854.
16. Dubos F, Korezowski B, Aygun DA, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(12):1157–1163. doi: 10.1001/archpedi.162.12.1157.
17. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 1998;24(7):680–684. doi: 10.1007/s001340050644.
18. Meisner M. *PCT, procalcitonin — a new, innovative infection parameter*. Berlin: Brahms Diagnostica; 1996. pp. 3–41.
19. Manzano S, Bailey B, Gervais A, et al. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*. 2011;96(5):440–446. doi: 10.1136/adc.2010.203760.
20. Mahajan P, Grzybowski M, Chen X, et al. Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old. *Acad Emerg Med*. 2014;21(2):171–179. doi: 10.1111/acem.12316.
21. Старовойтова Е.В. *Значение уровня прокальцитонина в крови при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций у лихорадящих детей*: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2007. [Starovoitova EV. *Znachenie urovnya prokal'tsitonina v krovi pri differentsial'noi diagnostike bakterial'nykh i virusnykh infektsii u lihoradyashchikh detei*. [dissertation] Moscow; 2007. (In Russ).]
22. Гадлия Д.Д. *Клинико-лабораторная диагностика тяжелых бактериальных инфекций у детей*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2017. — 24 с. [Gadliya DD. *Kliniko-laboratornaya diagnostika tyazhelykh bakterial'nykh infektsii u detei*. [dissertation abstract] Moscow; 2017. 24 p. (In Russ).]
23. Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeflang MM. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD009185. doi: 10.1002/14651858.CD009185.pub2.
24. Coulthard MG, Lambert HJ, Keir MJ. Do systemic symptoms predict the risk of kidney scarring after urinary tract infection? *Arch Dis Child*. 2009;94(4):278–281. doi: 10.1136/adc.2007.132290.
25. Бакрадзе М.Д. *Новые лечебно-диагностические и организационные технологии ведения детей с острыми лихорадочными заболеваниями*: Дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2009. — 365 с. [Bakradze MD. *Novye lechebno-diagnosticheskie i organizatsionnye tekhnologii vedeniya detei s ostrymi lihoradochnymi zabollevaniami*. [dissertation] Moscow; 2009. 365 p. (In Russ).]
26. Bressan S, Gomez B, Mintegi S, et al. Diagnostic performance of the lab-score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1239–1244. doi: 10.1097/INF.0b013e318266a9aa.
27. Domingues O, Rojo P, de las Heras S, et al. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(8):733–734. doi: 10.1097/01.inf.0000172942.96436.2d.
28. Дарманиян А.С. *Совершенствование методов диагностики и лечения острых тонзиллитов у детей*: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2010. [Darmanyan AS. *Sovershenstvovanie metodov diagnostiki i lecheniya ostrykh tonsillitov u detei*. [dissertation] Moscow; 2010. (In Russ).]
29. Christensen AM, Thomsen MK, Ovesen T, Klug TE. Are procalcitonin or other infection markers useful in the detection of group A streptococcal acute tonsillitis? *Scand J Infect Dis*. 2014;46(5):376–383. doi: 10.3109/00365548.2014.885656.
30. Ismaili-Jaha V, Shala M, Azemi M, et al. Procalcitonin is an important but not conclusive marker of bacterial etiology of acute diarrhea in children younger than 5 years. Original paper. *Mater Sociomed*. 2014;26(2):76–79.
31. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis — diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years*. NICE Clinical Guideline. London, UK: RCOG Press; 2009.
32. Дарманиян А.С. *Лечение кишечных инфекций у детей // Фарматека*. — 2012. — № S3. — С. 34–38. [Darmanyan AS. *Lechenie kishcheynykh infektsii u detei*. *Farmateka*. 2012;(S3):34–38. (In Russ).]
33. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
34. Liu LJ, Yang YJ, Kuo PH, et al. Diagnostic value of bacterial stool cultures and viral antigen tests based on clinical manifestations of acute gastroenteritis in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(8):559–561. doi: 10.1007/s10096-005-1373-z.
35. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(Suppl 2):S81–S122. doi: 10.1097/MPG.0b013e31816f7b16.
36. Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, et al. Procalcitonin as a serum biomarker for differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis in children: evidence from a meta-analysis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(8):749–764. doi: 10.1177/0009922815606414.
37. Baraff LJ, Oslund S, Prather M. Effect of antibiotic therapy and etiologic microorganism on the risk of bacterial meningitis in children with occult bacteremia. *Pediatrics*. 1993;92(1):140–143.
38. Aabenhus R, Jensen JU. Procalcitonin-guided antibiotic treatment of respiratory tract infections in a primary care setting: are we there yet? *Prim Care Respir J*. 2011;20(4):360–367. doi: 10.4104/pcrj.2011.00064.
39. Assink-de Jong E, de Lange DW, van Oers JA, et al. Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS): a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duration in intensive care unit patients — calculated sample size: 1816 patients. *BMC Infect Dis*. 2013;13:178. doi: 10.1186/1471-2334-13-178.
40. 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. doi: 10.1001/jama.2009.1297.
41. 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. *Lancet*. 2010;375(9713):463–474. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61879-1.
42. Pierce R, Bigham MT, Guliano JS Jr. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):292–298. doi: 10.1097/MOP.0000000000000092.
43. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2011;39(9):2048–2058. doi: 10.1097/CCM.0b013e31821e8791.8.