Біомаркери, які визначають доцільність використання антибіотиків при загостреннях хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ)

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є ті-ж-ж проблемою причиною смерті по всьому світу і прогнозується, що захворюваність зростатиме щороку принаймні до 2030 року. Загострення такого стану визначаються як «гостре погіршення респіраторних симптомів, що призводить до додаткової терапії та несуть в собі високий рівень захворюваності й смертності, в такою погіршують прогноз захворювання. Міжнародна настанова GOLD рекомендує використання антибіотиків при загостренних ХОЗЛ (ХОЗЛЗ) у пацієнтів зі збільшенням к-ть виділення гнійного мокротиння, які мають одну або обидві ознаки клінічних задишки та збільшення об'єму мокротиння, а також пацієнти, які потребують ШВЛ.

Керівництво U.K. NICE радить лікарям під час призначення терапії враховувати тяжкість симптомів, зокрема зміну кольору мокротиння та збільшення його об'єму й консистенції, чи потрібно їм йти до лікарні, попередньо лікувати пацієнтів амбулаторно, а також ризик розвитку ускладнень, попередні результати посіву мокротиння й ранзе резистентності до антибіотиків. **Ціль нашого дослідження під час розгляду питання про призначення антибіотиків пацієнтам із ХОЗЛЗ.**

Зважаючи на отримані дані, менше 50% загострень пов'язані з бактеріальною інфекцією, приблизно 50% тих, хто скористався з амбулаторної медичної допомоги, і майже всі, хто – в стаціонарі, використовують антибіотики. Ненадекве використання антибіотиків є основним фактором стійкості до протимікробних препаратів, серйозною загрозою для здоров'я, а також може призвести до ятрогенетичних наслідків, зубних змін у мікробіом, шарпир антрапи резусів і часу щодо використання більш відповідної терапії. Тому існує нагальна потреба в розробці нових, більш ефективної біомаркерів діагностичних бактеріальної інфекції. Одним із таких підходів є використання біомаркерів.

Біомаркери визначаються як «певна характеристика, що вимірюється як індикатор нормальних біологічних процесів, патологічних процесів або відповідей на вплив чи втручання». У контексті ХОЗЛЗ мається на увазі, перш за все, вимірюваних молекул, які показують бактеріальне від збудника (наприклад, нуклеїнової кислоти) або в результатоне реакції господаря на інфекцію, які можуть бути виявлені також в респіраторних виділень. Відповідь запалення можуть бути або широкими запальними маркерами (наприклад, С-реактивний білок), або більш специфічними маркерами чи запальними маркерами. Нові молекулярні технології покращили наш здатність виявляти їх кількісно визначити бактерії й призвели до поширення доцільних інших діагностичних властивостей.

Методи дослідження: група дослідників здійснили огляд Embase і Medline, використовуючи стратегію пошуку, включаючи терміни: ХОЗЛ, біомаркери та бактеріальна інфекція. Дані щодо діагностичної точності для кожного біомаркера в прогнозуванні бактеріальної причини загострення були виділені й узагальнені. Науковці використовували інструмент QUADAS-2 для оцінювання ризику систематичної помилки. Основним результатом було концентрація біомаркерів в сечовині, які мали бактеріальне загострення, порівняно з тими, хто мав небактеріальне загострення. Так, де це передбачено, дослідники також брали до уваги характеристики тесту (чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення, негативне прогностичне значення) у різних точках розбору біомаркерів.

РЕЗУЛЬТАТИ

З 509 відібраних статей підлягали включенню 39 робіт, у яких було здійснено оцінювання 61 біомаркера. Були знайдені дохвая середньої якості щодо зв'язку між С-реактивним білком (скорочення СРБ), прокальцитоніном (скорочення ПСТ), інтерлейкіном мокротиння IL-8 і фактором некрозу пухлини мокротиння альфа (TNF-α), а також нейтрофільними бактеріальних патогенів у мокротиння із ХОЗЛЗ. Нейтрофільних лейкоцитів збудників асоціювався з середньою різницею (ВМД) СВР і PCT 29,44 мг/л і 0,76 нг/мл відповідно. Існували протилежні тенденції щодо рівнів цих маркерів у пацієнтів з ХОЗЛЗ, вищими рівнями IL-1β, IL-6, мієлопероксидазою (MPO) і нейтрофільної еластази (NE) в мокротинні. Науковці не знайшли жодних послідовних доказів діагностичної цінності для інших біомаркерів.

Таблиця QUADAS-2 для оцінювання ризику упередженості

Дослідження	Ризик упередженості			Питання щодо застосування		
	вибір пацієнтів	тест, що досліджується	стандартний еталон	перебіг та лікування	вибір пацієнтів	тест, що досліджується
Aaron [47]	?	?	?	?	?	?
Abedin [24]	?	?	?	?	?	?
Andold [48]	?	?	?	?	?	?
Bafadhel [25]	?	?	?	?	?	?
Bathoorn [49]	?	?	?	?	?	?
Bircan [26]	?	?	?	?	?	?
Chang [14]	?	?	?	?	?	?
Chni [26]	?	?	?	?	?	?
Clark [13]	?	?	?	?	?	?
Dal Negro [14]	?	?	?	?	?	?
Dalrara [48]	?	?	?	?	?	?
Daniels [27]	?	?	?	?	?	?
Daubin [50]	?	?	?	?	?	?
Dev [51]	?	?	?	?	?	?
Ergan [11]	?	?	?	?	?	?
Fabrizio [14]	?	?	?	?	?	?
Gallego [41]	?	?	?	?	?	?
Hassan [19]	?	?	?	?	?	?
Inoue [28]	?	?	?	?	?	?
Karamatsoulis [29]	?	?	?	?	?	?
Lacoma [30]	?	?	?	?	?	?
Li [11]	?	?	?	?	?	?
Louis Valckenai [30]	?	?	?	?	?	?
Moro [32]	?	?	?	?	?	?
Naser [12]	?	?	?	?	?	?
Papi [33]	?	?	?	?	?	?
Peng [31]	?	?	?	?	?	?
Qian [38]	?	?	?	?	?	?
Schen [22]	?	?	?	?	?	?
Seth [46]	?	?	?	?	?	?
Stockney [42]	?	?	?	?	?	?
Tarnvoral [13]	?	?	?	?	?	?
Thulborn [44]	?	?	?	?	?	?
Thulborn [34]	?	?	?	?	?	?
Vaitkus [22]	?	?	?	?	?	?
Van de Garde [37]	?	?	?	?	?	?
Wilkinson [45]	?	?	?	?	?	?
Xong [36]	?	?	?	?	?	?
Xu [34]	?	?	?	?	?	?

Діаграма Форест щодо різниці середніх значень СРБ у пацієнтів із ХОЗЛЗ у бактеріальною інфекцією та без неї

Study	Bacterial infection Mean	SD	No bacterial infection Mean	SD	Mean Diff with 95% CI	Weight
Den. 1998[17]	29	103	98	211	92	90	11.00 [-41.48; 63.48]	56.1
Li. 2013[31]	48	29.81	18.27	4.29	29.54 [25.42; 33.66]	43.9
Louis Valckenai. 2019 [28]	60	29.4	11.2	24	16.8	17.4	12.60 [7.16; 18.04]	12.96
Naser. 2008 [12]	28	63	108	24	48	41	15.00 [-2.24; 32.24]	6.89
Schen. 2010[22]	68	45.7	52.6	43	46.4	43.2	-6.70 [-23.31; 22.10]	10.49
Tarnvorl. 2015 [13]	28	106.7	83.7	49	105.6	101.5	1.10 [-40.96; 43.16]	7.06
Vaitkus. 2013 [22]	19	23.5	32.8	22	5.8	2.5	17.66 [4.69; 27.37]	12.66
Van de Garje. 2016[37]	22	114.55	118.93	23	21.17	27.2	93.78 [42.96; 144.70]	5.81
Xu. 2019[34]	38	94.3	31.65	49	19.62	8.78	37.01 [34.61; 41.40]	12.49
Xu. 2019[36]	26	58.87	9.77	34	18.66	3.98	40.21 [37.22; 44.28]	13.05
Overall							29.44 [13.02; 45.87]	

Heterogeneity: τ² = 534.03, I² = 96.93%, df = 22.61

Test of θi = θj: Q(9) = 322.26, p = 0.00

Test of θ = 0: z = 3.51, p = 0.00

-100 -50 0 50 100

Mean Diff
CRP higher in those with bacterial infection
CRP higher in those with bacterial infection

СИРОВАТКОВІ МАРКЕРИ

С-реактивний білок сироватки (СРБ)

Дослідники опрацювали 28 дослідників, які включали оцінювання С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові для визначення ймовірності ХОЗЛЗ. Більшість досліджень були невеликими, у 17 було менше 85 пацієнтів загострення. 18 дослідників надали кількісні дані, з яких у 15 (83%) були значимо про вищі рівні СРБ у сироватці при бактеріальних загостреннях порівняно з небактеріальними і різниця була статистично значущою у 12. З 10 робіт, які не надали доступних числових даних, у 2-х було значимо про значиме зв'язок між рівнем СРБ і бактеріальною ХОЗЛЗ, а ще у 2-х дослідників зв'язок між рівнем СРБ та гнійним мокротинням, непрямим показником бактеріальної ХОЗЛЗ. Ще 6 не виявили жодного зв'язку між рівнем СРБ і бактеріальною інфекцією. У ході аналізу, що виділена яких патогенних штамів у мокротинні було пов'язане з ще більшим підвищенням СРБ порівняно з рівнем до загострення, для небактеріального ХОЗЛЗ, ізоляції яке нинішнього штаму або іншого штаму

Лише 10 дослідників надали середнє значення та стандартне відхилення СРБ для кожної групи, і тому з можливістю включення в метааналіз. Метааналіз виявив, що бактеріальні загострення були пов'язані зі значно вищими значеннями СРБ із зваженою середньою різницею 29,44 мг/л. Проте спостерігався висока неоднорідність з I2=96,93%. Аналіз підгруп за умовами, використання антибіотиків не чтерофа або визначення ХОЗЛЗ, загострення чи бактеріальної інфекції не зменшив гетерогенності.

Кілька авторів запропонували гранічні точки для використання в клінічній практиці для найкращого визначення бактеріальних загострень. Дослідники виявили значення коливаються від 5 до 110 мг/л і, як правило, змінювалися залежно від налаштування. Найкращі показні характеристики, що мають високу чутливість та, як, наприклад, що гранична точка 15 мг/л призвела до чутливості та специфічності 95,5% і 100% відповідно для ідентифікації бактеріальних загострень у дослідженні 30 пацієнтів із ХОЗЛЗ у стаціонарних умовах лікарні.

СИРОВАТКОВИЙ ПРОКАЛЬЦИТОНІН

У 17 статтях описувався зв'язок між прокальцитоніном сироватки (PCT) й ознаками бактеріальної інфекції під час ХОЗЛЗ. З 15, які надали числові дані, 11 (65%) виявили вищі концентрації PCT у пацієнтів з бактеріальною ХОЗЛЗ порівняно з небактеріальною ХОЗЛЗ, й їх них повідомили про статистично значущу різницю. З 2 дослідників, які не вказали числові дані, в 1 повідомлялося, що концентрації PCT не відрізнялися (один з них інший не виявлено) були пов'язані з позитивним посівом мокротиння, а PCT <0,5 нг/мл були сильно пов'язаний з небактеріальною ХОЗЛЗ. Інші 4 в іншому документі зазначено було відносить суттєвої різниці в концентрацях PCT між бактеріальним і небактеріальною ХОЗЛЗ.

Дослідником вдалося визначити серед 9 дослідників середнє із стандартне відхилення рівнів PCT для тих, хто мав та не мав підтвердженої бактеріальної інфекції. Обєднавши ці дані за допомогою метааналізу, вони виявили вищий середній PCT в пацієнтів із бактеріальним загостренням зі зваженою середньою різницею 0,76 нг/мл (95% ДІ: 0,16, 1,36 нг/мл). Такою спостерігалася висока гетерогенність (I2 = 97,95%). Знову ж таки, аналіз підгруп за умовами, використання антибіотиків не чтерофа або визначенням ХОЗЛЗ, загострення або бактеріальної інфекції не зменшив гетерогенність.

Автори цих документів описують граничні значення в діапазоні від 0,03–1,03 нг/мл для визначення бактеріального та небактеріального ХОЗЛЗ. Дослідники з найбільшою площею під кривою робочої характеристики приймача (ROC) використовували порогове значення 0,76 нг/мл, що дадуть чутливість 92,5% і специфічність 78,95%, з площею під кривою для діагностичних бактерій ХОЗЛЗ 0,941.

ЛЕЙКОЦИТИ В СИРОВАТЦІ

У 5 дослідженнях, кілька від 60 до 150 учасників і від 26 до 82 випадків бактеріальних загострень, вивчався зв'язок між лейкоцитами в сироватці крові й бактеріальною (порівняно з небактеріальною) ХОЗЛЗ. Такс порівняли в стаціонарі лікарні, 2 – у відділенні невідкладної допомоги. Жодне з дослідження не продемонструвало статистично значущого зв'язку.

МАРКЕРИ МОКРОТИННЯ

ІЛ-8 в мокротинні

У 7 дослідженнях порівнювали рівні IL-8 у мокротинні при бактеріальному та небактеріальному ХОЗЛЗ. Дослідження включали 20 пацієнтів з ХОЗЛЗ від 14 до 84 із 14-158 загострення. 4 з цих дослідників виявили значно вищі рівні IL-8 (пг/мл) в бактеріальному ХОЗЛЗ. Одне з цих досліджень показувало позитивний зв'язок між рівнем бактеріального навантаження на дальній шлях та підвищенням концентрації IL-8 у мокротинні, а також загострення, яке було тяжче. Інше дослідження не виявило суттєвої різниці в концентрацях IL-8 у мокротинні між пацієнтами з новим штамом і пацієнтами з уже наявним штамом, іншим штамом або небактеріальним ХОЗЛЗ.

Важливо, що жоде дослідженням спостерігалися великі варіації у виявлених рівнях IL-8 у мокротинні. В 1 повідомлялося про середнє значення IL-8 7,78 мкг/мл при бактеріальних загостреннях, тоді як в іншому – про середнє значення 468 пг/мл при загостреннях в бактеріальним загостренням. У 5 дослідженнях середня концентрація IL-8 у мокротинні становила від 5,668 до 16,6 мг/мл, тоді як в одному середня концентрація становила 100 мг/мл, а в іншому – 7,78 мг/мл. Зміни в концентрацях, здається, не пов'язувалися налаштуванням або процедурою тестування, оскільки не було суттєвої різниці між методами індукції мокротиння на бактеріальною ІЛ-8 у дослідженнях, які використовували ELISA (n=3), і дослідженнях, які це не використовували (n = 4).

TNF-α в мокротинні

Зв'язок між концентрацією TNF-α (фактор некрозу пухлини) у мокротинні та ознаками бактеріального загострення вивчався в 5 статтях. Дослідження проводили в амбулаторних умовах або включали лише пацієнтів із ХОЗЛЗ II стадії за класифікацією GOLD, а також пацієнтів із легкими та помірними загостреннями.

Середній вміст TNF-α у мокротинні був значно вищим при бактеріальних загостреннях, ніж при небактеріальних загостреннях, що зазначено в 4 роботах. Інше дослідження виявило лише одного пацієнта з бактеріальним ХОЗЛЗ і тому не могло зробити висновків. Одне з цих досліджень дані класифікувало пацієнтів на звичайні бактерії, Pseudomonas aeruginosa, вірусні та неінфіковані. Вони виявили, що середній TNF-α був значно вищим у пацієнтів з інфекцією Pseudomonas aeruginosa, ніж у трьох інших групах.

IL-1 β в мокротинні

При дослідженні вивчали користь від визначення IL-1β в мокротинні як маркера бактеріального ХОЗЛЗ. Одне дослідження показало, що IL-1β у мокротинні мав площу під ROC 0,89 для виявлення бактеріальних загострень, а граничний рівень 125 пг/мл мав чутливість і специфічність 90% і 80% відповідно. Інше – виявило значний зв'язок між здвократним підвищенням (порівняно зі стабільним станом) концентрації IL-1β у мокротинні (виявлено IL-1β+) бактеріальними загостреннями. Третє – повідомило про площу під робочою кривою прийомів 0,8 для прогнозу бактеріальних загострень. В 1-ій 3-ій мокротинні для визначення типових бактерій від вірусного та неінфекційного ХОЗЛЗ, але лише після попереднього виключення інфекцій, викликаних P. aeruginosa.

ІЛ-6 в мокротинні

ІЛ-6 у мокротинні визначали в 3 дослідженнях. У 1 дослідженні, яке включало 45 загострень, повідомлялось про різницю в концентрації ІЛ-6, яка не була статистично значущою (680 пг/мл проти 325 пг/мл; p=0,05), але й про різницю у відносних змінах, які досягли статистичної значущості (1116% проти -16%; p=0,05). Інше дослідження – 182 випадки загострення в 96 пацієнтів, виявило, що площа під ROC становила 0,7 при визначенні бактеріального та небактеріального ХОЗЛЗ. Навпаки, Wilkinson виявив, що не було суттєвої різниці між стабільним станом та ХОЗЛЗ, що не було зв'язку між концентрацією IL-6 в мокротинні та бактеріальним навантаженням у дихальних шляхах.

Мієлопероксидаза (МПО) в мокротинні

З невеликої дослідженні вивчали МПО мокротиння як маркер бактеріального ХОЗЛЗ. 2 з них були занадто малими, щоб зробити будь-які значущі висновки (29 випадків загострення та 14 випадків загострення). У 3-у дослідженні, яке включало 45 випадків загострення виявлено значно вищий концентрації МПО у пацієнтів з бактеріальним порівняно із небактеріальним ХОЗЛЗ (57,7 проти 12,6 мкг/мл; p=0,05).

Еластаза нейтрофілів (ЕН) у мокротинні

ЕН в мокротинні виявили у 2 дослідженнях. В одному дослідженні було 30 загострень із 13 бактеріальної етіології та було виявлено зв'язок між концентрацією НЕ в мокротинні й бактеріальною ХОЗЛЗ (логарифмічна різниця 2,87; p=0,011). Крім того, НЕ значимо корелювала з навантаженням ХОЗЛ (r=0,506; p=0,005). Жодне з двох інших досліджень (N=150 і 29) не виявило суттєвого зв'язку з бактеріальною ХОЗЛЗ, але в 1-ому дослідженні про значний зв'язок із виявленням нового бактеріального штаму, який раніше не перебував у стабільному стані, при ХОЗЛЗ (новий штам, p=0,001).

ОБГОВОРЕННЯ

У цьому систематичному огляді було оцінено 39 дослідженень 61 біомаркер. Чотири біомаркери (сироватковий СРБ і PCT, а також ІЛ-8 і TNF-α у мокротинні) демонструють потенціал для використання в диференціації бактеріального та небактеріального ХОЗЛЗ. Найпереконливіші докази було знайдено для СРБ у сироватці крові, де дослідження, проведені в стаціонарних потнищах, які не перебувають у відділенні інтенсивної терапії, значимо вищого середнього рівня показника порівняно з небактеріальною ХОЗЛЗ. Вісонка бактеріальних ХОЗЛЗ. Вісонка теперішнього часу є ще недостатньо надійний кількісний спектр сироваткового СРБ або PCT, а метааналіз було неможливим для IL-8 або TNF-α через малу кількість досліджень. Навіні дані свідчать про те, що кількість лейкоцитів у сироватці крові є корисним маркером бактеріального ХОЗЛЗ. Докази щодо IL-1β, IL-6, МПО та НЕ в мокротинні не відкриваються для виявлення бактеріального ХОЗЛЗ неперконливі, а також було недостатньо даних для інших оцінених біомаркерів.

ВИСНОВКИ

Підсумовуючи, можна сказати, що існує кілька біомаркерів, які є перспективними у використанні для диференціації бактеріального та небактеріального ХОЗЛЗ, причому сироватковий СРБ має найпереконливіші докази. Однак, враховуючи низьку кількість ідентифікованих досліджень і велику кількість досліджуваних нині досліджениях, можливо зробити чітко висновок щодо цінності використання біомаркерів для ідентифікації бактеріальних загострень ХОЗЛЗ. Потрібні подальші потужні високоякісні дослідження, особливо щодо маркерів із декількох досліджень необхідності, таких як сироватковий СРБ і PCT, а також IL-8, TNF-α, IL-1β, IL-6, МПО та НЕ у мокротинні.

Джерело інформації:
Biomarkers to guide the use of antibiotics for acute exacerbations of COPD (ACCOPD): a systematic review and meta-analysis. George Wolf, David Brown, Tom Fahey, Tim A. Wilkinson, Mike Thomas and R.A. Francis Hoult et al. BMC Pulmonary Medicine (2022) 22:194 https://doi.org/10.1186/s12890-022-01958-4