

ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

УДК 616.24-002-073-074/.078:616-037 (045)

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА, С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ТРАНСРЕЗОНАНСНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ТОПОГРАФИИ В ТЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

А.В. Коньков – Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, заместитель начальника по учебной и научной работе, доктор медицинских наук; **С.Е. Попович** – Саратовский военно-медицинский институт Министерства обороны РФ, адъюнкт. E-mail: Avkonk@yandex.ru.

Описана сравнительная характеристика методов определения прокальцитонина и С-реактивного белка крови при внебольничной пневмонии. Показано практическое преимущество определения С-реактивного белка перед прокальцитонином. Проведено исследование метода трансрезонансной функциональной топографии посредством сравнения с методом малодозной цифровой флюорографии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, прокальцитонин, С-реактивный белок, транс-резонансная функциональная топография, диагностика.

DIAGNOSTIC VALUE OF PROCALCITONIN, C-REACTIVE PROTEIN AND TRANS-RESONANT FUNCTIONAL TOPOGRAPHY IN THE COURSE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

A.V. Konkov – Ministry of Defense of the RF, State Institute for Advanced Training of Physicians, Deputy Chief for Scientific Work, Doctor of Medical Science; **S.E. Popovich** – Ministry of Defense of the RF, Saratov Military Medical Institute, Post-graduate. E-mail: Avkonk@yandex.ru

Comparative assessment of blood procalcitonin and C-reactive protein determination methods in community-acquired pneumonia has been performed. Practical advantage of C-reactive protein determination over procalcitonin one has been demonstrated. The trans-resonant functional topography in comparison with low exposure digital fluorography technique has been carried out.

Key words: community-acquired pneumonia, procalcitonin, C-reactive protein, trans-resonant functional topography, diagnostics.

Введение. Проблема внебольничной пневмонии (ВП) сохраняется во всем мире из-за ее большой распространенности, отсутствия тенденции к улучшению исходов лечения, несмотря на применение новейших антибактериальных препаратов. На современном этапе все еще остается актуальной проблема своевременной диагностики внебольничной пневмонии. По данным разных авторов, гипердиагностика пневмонии составляет от 16 до 52%, в то время как гиподиагностика варьирует от 0,9 до 18%. Это ведет к тому, что летальность при пневмониях не снижается, а число больных с затяжным, малосимптомным течением, а также с тяжелыми осложнениями в ходе болезни неуклонно растет.

Целью настоящего исследования являлось определение диагностической ценности метода трансрезонансной функциональной топографии (ТРФТ), а также проведение сравнительной оценки методов количественного определения уровней прокальци-

тонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ) крови при внебольничной пневмонии.

Материалы и методы. В исследование были включены 118 человек с подтвержденным клиническим диагнозом “внебольничная пневмония”, проходивших стационарное лечение в пульмонологическом отделении клиники Саратовского военно-медицинского института в период с 2005 по 2007 г. по поводу нетяжелой (87 пациентов) и тяжелой (31 пациент) внебольничной пневмонии. Критерием отбора служили молодой возраст и наличие заболевания. Больных брали под наблюдение со сроком не более двух дней от времени, прошедшего с момента первых проявлений болезни до госпитализации. Контрольная группа была сформирована из 30 практически здоровых слушателей Саратовского военно-медицинского института. Средний возраст обследованных пациентов с внебольничной пневмонией составил $22,43 \pm 1,53$ года, лиц контрольной группы – $20,73 \pm 1,32$. При установлении

клинического диагноза использовались утвержденные стандарты. Для оценки тяжелой степени руководствовались следующими критериями: ЧДД > 30 в мин; гипотензия: систолическое АД < 90 мм рт. ст., диастолическое АД < 60 мм рт. ст.; двух- или многодолевое поражение; нарушение сознания; внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.), лабораторные: лейкопения ($< 4 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз ($> 20 \times 10^9$); гипоксемия $\text{SaO}_2 < 90\%$; $\text{PO}_2 < 60$ мм рт. ст.; гемоглобин < 100 г/л; гематокрит $< 30\%$; острая почечная недостаточность (анурия, креатинин крови $> 176,7$ мкмоль/л, азот мочевины $> 7,0$ ммоль/л).

Определение уровня прокальцитонина и С-реактивного белка крови в сравнении с данными малодозной цифровой флюорографии и данными трансрезонансной функциональной топографии проводилось на 1, 5 и 15-й день пребывания в стационаре.

С-реактивный белок – белок острой фазы и неспецифический маркер системного воспаления, определялся количественным иммунотурбидиметрическим методом с использованием реактивов DiaSys Diagnostic Systems, производства Германии. СРБ сыворотки крови при взаимодействии в жидкой среде со специфическими антителами образует преципитирующий комплекс антиген-антитело. Антитела добавляются в избытке. Иммунопреципитация ускоряется в присутствии полиэтиленгликоля. Происходящее увеличение оптической плотности, вызванное иммунопреципитацией, пропорционально концентрации СРБ и регистрировалось турбидиметрически на длине волны 340 нм.

Для количественного определения уровня прокальцитонина применялся «Прокальцитонин ЛЮМИ-тест» (BRAHMS PCT LIA, Германия), для проведения которого использовался неавтоматический люминометр. Применялись два типа моноклональных антител к разным участкам ПКТ: одни имели люминесцентную метку, другие были фиксированы на стенке пробирки. Молекулы ПКТ из сыворотки связываются с антителами, в результате чего люминесцентная метка фиксируется на поверхности пробирки. После окончания реакции (через 60-75 мин) из пробирки удаляют оставшиеся свободными антитела и добавляют реагент, индуцирующий люминесцентный сигнал, который регистрировался на люминометре. Затем по стандартной кривой рассчитывалась концентрация ПКТ, которая прямо пропорциональна интенсивности полученного сигнала.

Малодозная цифровая флюорография (МЦДФ) проводилась с использованием отечественного стационарного цифрового флюорографа «Ренекс-Флюоро» (ПО ГЕЛПИК, Москва). Динамику рентгенологической картины рассматривали с использованием предложенной В.Л. Хацкевичем (2004) условной шкалы выраженности скialogических проявлений острого инфильтративного синдрома.

Трансрезонансная функциональная топография (ТРФ-топография) – сравнительно новый метод параклинической диагностики. Сущность метода состоит в зондировании тканей организма низкоинтенсивными радиоволнами на эталонной резонансной частоте 65 ГГц (длина волны 4,6 мм), что стимулирует дополнительное надтепловое радиоизлучение на

резонансной частоте 1 ГГц (длина волны 3 дм). Прием этих радиоизлучений по поверхности тела с последующим анализом дает картину функционального состояния органов и тканей, расположенных в проекциях исследуемых областей.

Обследование методом ТРФ-топографии проводилось с помощью программно-аппаратного комплекса – ТРФ-топографа (ООО «Телемак», Саратов) в положении сидя в состоянии спокойного бодрствования. Измерения величины трансрезонансного показателя (ТРП) проводились по поверхности грудной клетки путем установки приемно-излучающего модуля (ПИМ) на поверхность и последовательного его перемещения от точки к точке. В измерениях задействовались по 5 точек, расположенных на поверхности грудной клетки по парастернальным, срединно-ключичным, средне-подмышечным, лопаточным и паравертебральным линиям – всего 50 точек. Продолжительность снятия показателей занимала 10-15 минут.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования были выявлены повышенные значения ПКТ ($> 0,1$ нг/мл) и СРБ (> 5 мг/л) при поступлении у всех 118 пациентов (100%).

Нами был проведен анализ «стартовых» концентраций СРБ и ПКТ в зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии. Было выявлено, что стартовые значения ПКТ и СРБ достоверно ($p < 0,05$) различаются у группы больных ВП с нетяжелым течением и группы с тяжелым течением (табл. 1). Нам не удалось обнаружить различия между «стартовыми» концентрациями СРБ и ПКТ у пациентов с различной этиологией пневмонии. Для этого мы сравнили уровни изучаемого белка у лиц с верифицированным возбудителем (43,2%) и теми, у кого патоген выявить не удалось (56,8%). Однако выявленные различия были статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Из данных табл. 1 видно, что концентрации ПКТ и СРБ были достоверно ниже на 5-е сутки нахождения в стационаре, чем при поступлении, и достоверно ниже на 15-е сутки нахождения в стационаре, чем на 5-е сутки, в случае как нетяжелой, так и тяжелой внебольничной пневмонии ($p < 0,05$ во всех случаях). Динамика изменений ПКТ и СРБ и в случае с нетяжелой, и в случае с тяжелой внебольничной пневмонией достоверно коррелирует ($r = 0,86$ и $0,91$ соответственно).

В ходе исследования были выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) исходных концентраций СРБ и ПКТ у больных внебольничной пневмонией в зависимости от рентгенологически регистрируемого при первичном осмотре объема поражения легочной паренхимы.

Анализируя клиническое состояние пациента (клинико-лабораторные показатели при поступлении и их дальнейшую динамику в сравнении с динамикой уровней СРБ и ПКТ), мы оценивали диагностическую значимость стартовых показателей СРБ и ПКТ как критерия степени тяжести. Для анализа корреляционных зависимостей между уровнями СРБ и ПКТ и клиническими показателями использовались для количественных признаков коэффициент корреляции Пирсона, а для качественных и порядковых величин – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В большинстве случаев была выявлена корреляция средней и сильной степени

между клиническими показателями и уровнями ПКТ и СРБ. Наибольшей силы корреляция была выявлена между ПКТ и СРБ и величиной температуры тела ($r=0,92$ и $0,83$ соответственно). Во всех случаях (за исключением такого клинического признака, как кашель) коэффициент корреляции для ПКТ превышал таковой для СРБ, что особенно заметно на примере коэффициентов корреляции для физических признаков внебольничной пневмонии ($r=0,72$ и $0,58$ соответственно).

Таким образом, был проведен анализ взаимосвязанных показателей, характерных для воспалительного процесса при ВП. Выявлено, что динамика изменений традиционных клиничко-лабораторных показателей, рентгенологической картины, определяющих тяжесть заболевания, обнаруживала четкую корреляцию с изменением уровней ПКТ и СРБ. На основании приведенных данных можно предположить, что в целом практическая диагностическая ценность ПКТ и СРБ одинакова с небольшим преимуществом первого, как более чувствительного показателя. Однако, принимая во внимание, что стоимость реактивов для однократного определения ПКТ составляет 530 рублей, а стоимость реактивов для однократного определения СРБ – 142 рубля (в ценах по состоянию на 2006 г.), а также учитывая крайне малую обеспеченность лечебно-профилактических учреждений люминометрами необходимой модели, следует сделать вывод, что использование СРБ как диагностического критерия в течении внебольничной пневмонии наиболее предпочтительно.

Результаты сравнительной характеристики методов визуализации в течение ВП показали, что на момент поступления в 100% случаев были выявлены признаки воспалительного процесса в легких, подтверждающие диагноз ВП как методом МДЦФ, так и методом ТРФТ.

Было выявлено, что общая точность локальной диагностики воспалительного процесса в грудной клетке методом регистрации величины радиотклика приближается к 85%.

Средние величины радиотклика на момент поступления в стационар в проекциях инфильтрированных и неинфильтрированных сегментов на поверхность грудной клетки в соотношении с данными МДЦФ приведены в табл. 2.

Анализ приведенных результатов показывает, что в точках регистрации радиотклика, соответствующих проекциям пораженных сегментов легких, регистрируются более высокие показатели, чем в проекциях интактных сегментов ($p<0,05$).

Для выявления зависимости между величинами резонансно-радиоволновой активности (суммарной величины радиотклика по всей поверхности грудной клетки) и данными МДЦФ мы применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена с использованием оценки динамики рентгенологической картины согласно условной шкале выраженности скиалогических проявлений острого инфильтративного синдрома. Результаты расчетов коэффициента корреляции показали наличие достоверного сильного сочетания между изменением рентгенологической картины и величиной РА ($r=0,71$).

В процессе терапии отмечалось планомерное снижение регистрируемой по поверхности грудной клетки суммарной величины радиотклика в случаях как с тяжелой, так и с нетяжелой ВП (табл.3). Было выявлено, что изменения величины радиотклика коррелируют с рентгенологическими изменениями ($r=0,71$). Необходимо отметить, что в 75% случаев величина радиотклика в проекциях инфильтрированных сегментов была повышенной на момент третьего измерения (на 15-е сутки), в то время как рентгенологические изменения в большинстве случаев приходили к нормальным показателям уже на 5-й день адекватной терапии. В 36% случаев величина транскрипционного показателя оставалась несколько повышенной на момент выписки. Таким образом, можно предположить, что величина радиотклика является более чувствительным диагностическим критерием по сравнению с рентгенологическими показателями.

Кроме того, резонансно-радиоволновая активность и величина радиотклика в проекции инфильтрированных сегментов были достоверно выше при тяжелой степени ВП, чем нетяжелой ($p<0,05$) (табл. 2 и 3).

Несмотря на то, что малодозная цифровая флюорография проводилась на аппарате «Ренекс-Флюоро», лучевая нагрузка при котором менее 1 мР на одну флюорограмму, что меньше дозы пленочного флюорографа в 14 раз, тем не менее этот метод не вполне пригоден для частого использования. В отличие от малодозной цифровой флюорографии метод ТРФ-топографии не только адекватно отражает динамику воспалительного процесса в легких, но и не несет при регистрации показателей никакой нагрузки.

Выводы. Выявлена зависимость между изменениями традиционных клиничко-лабораторных показателей при внебольничной пневмонии, определяющих тяжесть заболевания, и изменениями уровней ПКТ и СРБ ($r=0,72-0,92$ и $r=0,72-0,83$ соответственно). Клиничко-диагностическая значимость ПКТ и СРБ является практически равной, однако, учитывая отсутствие в подавляющем большинстве клиник люминометров, а также значительно более высокую стоимость реактивов для разового определения ПКТ сравнительно с СРБ, представляется экономически более целесообразным использовать в лечебно-диагностическом процессе СРБ.

Изменения величины радиотклика коррелируют с рентгенологическими изменениями ($r=0,71$). Полученные данные свидетельствуют о том, что величина радиотклика является более чувствительным диагностическим критерием по сравнению с рентгенологическими показателями. С учетом способности метода ТРФ-топографии адекватно отражать динамику воспалительного процесса в легких и безопасности при снятии показателей, правомерно предположить, что динамическое исследование методом ТРФ-топографии может обеспечить практически непрерывный контроль качества лечения больных внебольничной пневмонией и, дополняя результаты малодозовой цифровой флюорографии, решить задачу по получению максимума интересующей информации при минимальной лучевой нагрузке.

Таблица 1

Сравнительная динамика показателей прокальцитонина и С-реактивного белка при нетяжелой и тяжелой внебольничной пневмонии (M±m)

Степень тяжести	Показатели	Контроль (n=30)	Больные (n=118)		
			На 1 сутки заболевания	На 5 сутки заболевания	На 15 сутки заболевания
Нетяжелая (n=87)	ПКТ, нг/мл	0,23±0,02	22,96±1,92*	8,00±1,41*	0,67±0,04*
	СРБ, мг/л	1,18±0,07	92,80±6,50*	51,98±5,11*	5,19±0,64*
Тяжелая (n=31)	ПКТ, нг/мл	0,23±0,02	47,20±1,91*#	14,34±1,49*#	1,12±0,05*#
	СРБ, мг/л	1,18±0,07	136,09±6,67*#	73,75±4,18*#	8,41±0,04*#

Примечание: * – показатель имеет достоверное различие со значениями в группе практически здоровых лиц (p<0,05);
– показатель имеет достоверное различие со значением в группе пациентов с нетяжелым течением заболевания (p<0,05)

Таблица 2

Средняя величина радиоотклика в проекциях инфильтрированных и неинфильтрированных сегментов на момент поступления (M±m)

Степень тяжести	Практически здоровые лица (n = 30)	Средняя величина радиоотклика в точках установки, соответствующих проекциям	
		инфильтрированных сегментов	неинфильтрированных сегментов
Нетяжелое течение	117±8,7	142±11,2*	127±11,7
Тяжелое течение		183±10,9*#	131±11,3

Примечание: * – показатель имеет достоверное различие со значениями в группе практически здоровых лиц (p<0,05);
– показатель имеет достоверное различие со значением в группе пациентов с нетяжелым течением заболевания (p<0,05)

Таблица 3

Динамика показателей резонансно-радиоволновой активности при нетяжелой и тяжелой внебольничной пневмонии (M±m)

Степень тяжести	Контроль (n=30)	Резонансно-радиоволновая активность		
		на 1 сутки заболевания	на 5 сутки заболевания	на 15 суток заболевания
Нетяжелая (n=87)	5851±41,5	5935±37,1*	5910±25,6	5896±32,1
Тяжелая (n=31)		6139±34,2*#	6097±25,3*#	5912±37,3

Примечание: * – показатель имеет достоверное различие со значениями в группе практически здоровых лиц (p<0,05);
– показатель имеет достоверное различие со значением в группе пациентов с нетяжелым течением заболевания (p<0,05)

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Л. С. Страчунский и др. – М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2006. – 76 с.
2. Диагностика воспалительных изменений органов грудной клетки с помощью ТРФ-топографии / И. В. Терехов, В. И. Петросян, С. А. Дубовицкий, С. В. Власкин // 14-й Рос. симпозиум с междунар. участием «Миллиметровые волны в медицине и биологии»: Сб. науч. тр. – М.: ЗАО «МТА-КВЧ», 2007. – С. 70-72.
3. Синопальников, А. И. Внебольничные инфекции дыхательных путей: Руководство для врачей / А. И. Синопальников, Р. С. Козлов. – М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. – 352 с.
4. Терехов, И. В. Диагностика изменений органов грудной клетки с помощью ТРФ-топографии / И. В. Терехов, Е.Б. Никитина, В. К. Парфенюк // Актуальные вопросы военной медицины и военно-медицинского образования: Сб. науч. тр. – Саратов, 2006. – С. 132-134.
5. Титов, В.Н. С-реактивный белок: физико-химические свойства, структура и специфические свойства / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №8. – С. 3-9.
6. Транс-резонансная функциональная топография. Биофизическое обоснование / В. И. Петросян, М. С. Громов, С. В. Власкин и др. // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2003. – №1. – С. 23-26.
7. Чучалин, А. Г. Пневмония / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Л. С. Страчунский. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 464 с.
8. Шестенко, О. П. Прокальцитонин – диагностический и прогностический параметр инфекции и воспаления / О. П. Шестенко, С. Д. Никонов, Н. П. Мертвецов. – Новосибирск: Наука, 2005. – 96 с.