

Дифференциально-диагностическое значение определения уровня прокальцитонина в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями

Е.С. Чурсина

Differential diagnostic value of determination of serum procalcitonin level in preterm neonatal infants with respiratory disorders

E.S. Chursina

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Проведено определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови у новорожденных с бактериальной пневмонией и с неинфекционной патологией легких (респираторным дистресс-синдромом). Представлены данные о значении, чувствительности и специфичности показателя прокальцитонина для диагностики бактериальной пневмонии у недоношенных новорожденных в сравнении с другими лабораторными параметрами.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, уровень прокальцитонина в сыворотке крови, бактериальная инфекция.

The serum level of procalcitonin was measured in neonatal infants with bacterial pneumonia and in those with noninfectious lung disease (respiratory distress syndrome). The paper gives data on the significance, sensitivity, and specificity of the value of procalcitonin for the diagnosis of bacterial pneumonia in preterm neonates as compared with other laboratory parameters.

Key words: preterm neonatal infants, serum procalcitonin level, bacterial infection.

Развитие и течение бактериальных инфекций у недоношенных новорожденных характеризуется неспецифичностью клинических проявлений, что определяет трудности ранней диагностики, которые ведут к возможным ошибкам терапии и осложненному течению заболеваний с высокой летальностью. Большинство из существующих как клинических, так и лабораторных показателей являются неспецифичными и могут наблюдаться как при инфекционной, так и при неинфекционной этиологии воспаления.

До настоящего времени нет абсолютно надежных критериев диагностики бактериальных инфекций, особенно в раннем неонатальном периоде. В связи с этим идет поиск новых маркеров, а также их комбинаций, подтверждающих инфекционное происхождение воспалительного процесса. Среди таких маркеров большое внимание привлекает прокальцитонин, который является предшественником кальцитонина и представляет собой полипептид с молекулярной массой ~14 кД [1, 2]. В отличие от кальцитонина, биосинтез которого происходит в С-клетках щитовидной же-

лезы под влиянием гормональных стимуляторов, прокальцитонин вырабатывается несколькими типами клеток в различных органах под влиянием провоспалительных стимуляторов, в частности бактериальных субстанций [3, 4]. Установлено, что содержание прокальцитонина в плазме крови у здоровых людей определяется на уровне 0,01 нг/мл [5, 6], при использовании иммунохроматографического полуколичественного метода — не превышает 0,5 нг/мл. В то же время у взрослых и детей старшего возраста с тяжелыми, жизнеугрожаемыми инфекциями бактериальной этиологии показатель прокальцитонина повышается в десятки и сотни раз [6]. В настоящее время существует количественный иммунолюминиметрический метод исследования прокальцитонина, который позволяет определять его уровень в сыворотке и плазме в более широких пределах, начиная от 0,05 нг/мл. При использовании данного метода возможна наиболее ранняя диагностика бактериальной инфекции, следовательно, более дифференцированный подход к назначению антибактериальной терапии, а также точный мониторинг уровня прокальцитонина в динамике заболевания с целью оценки эффективности проводимой терапии. Показано, что содержание прокальцитонина в крови достоверно коррелирует с тяжестью и течением болезни [7, 8].

© Е.С. Чурсина, 2008

Ros Vestn Perinatol Pediat 2008; 3:33–38

Адрес для корреспонденции: 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Широко дискутируется значение данного показателя для определения бактериальной инфекции у новорожденных как в раннем, так и более позднем неонатальном периоде.

Цель настоящего исследования — определить диагностическое значение повышенного уровня прокальцитонина в крови у недоношенных новорожденных детей с дыхательными нарушениями — бактериальной пневмонией различной степени тяжести и неинфекционной патологией легких (респираторный дистресс-синдром).

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 94 недоношенных новорожденных ребенка, которые были разделены на 2 группы. Основную группу составили 60 детей с бактериальной пневмонией различной степени тяжести, развившейся на фоне респираторного дистресс-синдрома. В группу сравнения вошли 34 ребенка с респираторным дистресс-синдромом, у которых не отмечалось развитие бактериальной инфекции. По антропометрическим показателям и гестационному возрасту недоношенных новорожденных группы достоверно не различались (табл. 1).

Неблагоприятные факторы, наблюдавшиеся в ante- и интранатальном периодах, обусловили рождение большинства детей как в основной, так и в группе сравнения в тяжелом и в очень тяжелом состоянии (52 и 32 детей соответственно). Тяжесть состояния детей 2 групп достоверно не различалась. В асфиксии различной степени тяжести родились большинство детей обеих групп, оценка по шкале Апгар между группами достоверно не различалась (см. табл. 1).

В родильном зале всем детям проводился комплекс первичных реанимационных мероприятий. Большинство детей обеих групп с первых суток жизни нуждались в проведении принудительной искусственной вентиляции легких. Недоношен-

ные новорожденные основной группы по сравнению с детьми с респираторным-дистресс синдромом, не осложненным бактериальной инфекцией, достоверно более длительно нуждались в проведении искусственной вентиляции легких, продолжительность которой составила $7,37 \pm 0,75$ и $3,95 \pm 0,38$ дня соответственно. Все дети с рождения получали комплексную терапию: антибактериальную, посиндромную и патогенетическую.

В основной группе тяжелая форма бактериальной пневмонии была диагностирована у 48 недоношенных новорожденных, средней степени тяжести — у 12 детей (по классификации К.А. Сотниковой, 1985). Тяжесть состояния детей с пневмонией определялась с учетом степени дыхательной недостаточности, включающей показатели кислотно-основного состояния, параметров искусственной вентиляции легких, выраженности и распространенности физикальных и рентгенологических изменений в легких, а также патологических сдвигов со стороны других органов и систем. Развитие пневмонии сопровождалось ухудшением состояния новорожденных на 5—7-й день жизни в виде нарастания симптомов инфекционного токсикоза, появления серого колорита и «мраморного» рисунка кожи, нарушения терморегуляции, уплощения весовой кривой, изменений со стороны ЦНС (синдром угнетения), усиления дыхательной недостаточности и нарастания физикальных и рентгенологических изменений в легких (появление разнокалиберных влажных хрипов), увеличения печени и селезенки, а также изменения лабораторных показателей. У 28 из 60 детей основной группы наблюдалась системная воспалительная реакция, которая оценивалась по совокупности преимущественно лабораторных признаков, предложенных Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины [9].

У всех недоношенных новорожденных обеих групп отмечалась сопутствующая патология, среди

Таблица 1. Сравнительная характеристика обследованных недоношенных новорожденных детей по гестационному возрасту и параметрам физического развития ($M \pm m$)

Показатели при рождении	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=34)
Масса тела, г	$1994,22 \pm 65,2$	$1796,36 \pm 75,54$
Длина тела, см	$43,42 \pm 0,58$	$42,67 \pm 0,51$
Окружность головы, см	$30,75 \pm 0,38$	$29,76 \pm 0,41$
Окружность груди, см	$28,53 \pm 0,43$	$27,79 \pm 0,45$
Гестационный возраст, нед	$32,9 \pm 0,33$	$32,52 \pm 0,43$
Оценка по шкале Апгар, баллы:		
на 1-й минуте жизни	$5,45 \pm 0,2$	$5,06 \pm 0,25$
на 5-й минуте жизни	$6,72 \pm 0,2$	$6,59 \pm 0,14$

ПКТ (ПРОКАЛЬЦИТОНИН)

Под контролем прокальцитонина
успешная терапия тяжелой
бактериальной инфекции и сепсиса



Своевременно поставленный диагноз - верная тактика лечения

- Быстрая диагностика в любое время в любом госпитале
- Мониторинг течения заболевания
- Оценка эффективности терапии



В России зарегистрированы:

Полуколичественный экспресс-тест B-R-A-H-M-S PCT-Q
Количественные тесты

- Иммунолюминиметрические тесты B-R-A-H-M-S PCT LIA и B-R-A-H-M-S PCT sensitive LIA
- Иммунофлуоресцентный тест B-R-A-H-M-S PCT KRYPTOR



B-R-A-H-M-S Aktiengesellschaft
Neuendorfstr. 25 · 16761
Hennigsdorf/Germany
Phone: +49-3302-883-0
Fax: +49-3302-883-100
E-Mail: brahms@brahms.de
Internet: www.brahms.de
www.procalcitonin.com
www.kryptor.net

Эксклюзивный дистрибьютер в России:
ООО "Медикана Фарм".
Тел./факс: (495) 937 21 26, 980 78 53
E-Mail: medicana@concord.ru

которой наиболее часто наблюдалось поражение ЦНС, обусловленное перенесенной внутриутробной гипоксией и асфиксией в родах.

Кроме того, были обследованы 15 условно-здоровых недоношенных новорожденных детей, у которых основной патологией была недоношенность. Средний гестационный возраст этих детей 34 нед, масса тела при рождении составила в среднем $2058,53 \pm 131,03$ г, длина тела — от 36 до 50 см. У 11 детей состояние при рождении расценивалось как средней тяжести, что было связано с нарушением адаптации, у 4 детей — как удовлетворительное. При динамическом наблюдении ни у одного ребенка в неонатальном периоде не отмечалось развитие воспалительных заболеваний.

Всем новорожденным как основной группы, так и группы сравнения было проведено комплексное обследование, включающее стандартные методы лабораторного и инструментального обследования, такие как клинический анализ крови, общий анализ мочи, исследование кислотно-основного состояния капиллярной крови, биохимическое исследование крови, микробиологические посевы, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование головного мозга и внутренних органов. Кроме того, использовались специальные методы обследования.

Уровень прокальцитонина в сыворотке крови определяли иммунохроматографическим полуколичественным методом с использованием тест-систем PCT-Q (Brachms Diagnostica, Германия). Преимуществом данной методики является отсутствие необходимости в дополнительном оборудовании и расходных материалах, специально обученном персонале, быстрота получения результата (длительность исследования 30 мин), а также использование минимального объема крови (200 мкл сыворотки), что особенно важно для недоношенных детей. Данная методика позволяет определить четыре диапазона значений прокальцитонина в сыворотке крови, а именно 1) $<0,5$ нг/мл, 2) $\geq 0,5$ — <2 нг/мл, 3) ≥ 2 — <10 нг/мл, 4) ≥ 10 нг/мл. Учитывая сведения литературы о своеобразии изменения уровня прокальцитонина в крови в ранний неонатальный период, мы проводили данное исследование начиная с 4-го дня жизни новорожденного [10—14].

Оценка диагностической ценности показателя прокальцитонина осуществлялась путем расчета ряда параметров: диагностической чувствительности, т.е. вероятности положительного ответа у лиц с наличием искомого признака; диагностической специфичности, т.е. вероятности отрицательных

результатов у лиц, не имеющих данного признака в соответствии с рекомендациями R. Fletcher и соавт. [15].

По результатам клинического анализа крови производили расчет уровня лейкоцитов и лейкоцитарных индексов клеточной реактивности — индекса ядерного сдвига, лейкоцитарного индекса интоксикации и индекса иммунореактивности [16, 17]. Определяли диагностическую ценность рассчитанных индексов.

В работе использовались статистические методы с вычислением среднего показателя (*M*), ошибки среднего (*m*), достоверности различий по критерию Стьюдента (*t*) и достоверности различий (*p*) путем расчета *z*-критерия. Также использовался метод определения частоты встречаемости признака (*P*). Для вычисления применялась стандартная программа «Biostat».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что у условно-здоровых недоношенных новорожденных уровень прокальцитонина в сыворотке крови не отличался от нормальных значений, указанных в литературе. У большинства (13 детей) он составил <0,5 нг/мл, у 2 детей был ≥0,5 нг/мл, но <2 нг/мл.

Уровень прокальцитонина в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, у которых не наблюдалось развития бактериальной инфекции, не отличался от полученных нами значений в группе условно-здоровых новорожденных. У большинства, а именно у 30 детей, как на 4—6-й день жизни, так и в дальнейшем (7—15-й день жизни) уровень прокальцитонина в сыворотке крови не превышал 0,5 нг/мл. У 3 детей уровень колебался от >0,5 до <2 нг/мл. Толь-

ко у одного ребенка с высокими факторами риска по развитию бактериальной инфекции со стороны матери содержание прокальцитонина в крови на 4-й день жизни было от ≥2 до ≤10 нг/мл. При наблюдении в неонатальном периоде у этого ребенка не отмечалось развития бактериальной инфекции, что сопровождалось снижением уровня прокальцитонина в сыворотке крови к 6-му дню жизни.

При исследовании уровня прокальцитонина у детей с бактериальной пневмонией, развившейся на фоне респираторного дистресс-синдрома, в острый период заболевания были получены следующие результаты. У большинства детей с тяжелой формой заболевания наблюдалось повышение уровня прокальцитонина в сыворотке крови, причем у 20 детей его значение превышало 10 нг/мл, у 24 детей содержание прокальцитонина составило от ≥2 до ≤10 нг/мл и у 4 детей — от >0,5 до ≤2 нг/мл. У 6 детей с тяжелой формой пневмонии с исходом в сепсис уровень прокальцитонина был ≥10 нг/мл. Уровень прокальцитонина у детей с пневмонией средней степени тяжести не превышал 0,5 нг/мл.

Показатели увеличенного содержания прокальцитонина в крови у детей с тяжелой формой бактериальной пневмонии мы сопоставили с изменениями других лабораторных параметров, определяющих тяжесть заболевания, по данным литературы, а именно: уровнем лейкоцитов периферической крови ≥20·10⁹/л и ≤5·10⁹/л, наличием токсической зернистости нейтрофилов, эозинопенией или отсутствием эозинофилов, тромбоцитопенией <120·10⁹/л, изменением лейкоцитарных индексов клеточной реактивности, уровнем глюкозы крови >6,5 ммоль/л, увеличением времени свертывания (более 15 мин), изменением буферных оснований крови (BE >—11 ммоль/л), повышением уровня лактата в капиллярной крови

Таблица 2. Сопоставление значения прокальцитонина с изменениями лабораторных показателей у детей с тяжелой бактериальной пневмонией и сепсисом

Показатель	Количество детей с различным уровнем прокальцитонина в сыворотке крови, нг/мл					
	от 0,5≤ до <2 (<i>n</i> =4)		от 2≤ до <10 (<i>n</i> =24)		≥10 (<i>n</i> =20)	
	абс.	<i>p</i>	абс.	<i>p</i>	абс.	<i>p</i>
Индекс ядерного сдвига ≥0,2	2	0,5	6	0,25	12	0,6*
Тромбоцитопения <120·10 ⁹ /л	0	—	2	0,08	8	0,4*
Уровень сахара >6,5 ммоль/л	0	—	3	0,125	9	0,45*
Увеличение времени свертывания >15 мин по Сухареву	0	—	3	0,125	9	0,45*
BE >—11 ммоль/л	0	—	0	—	5	0,25
Нарушения терморегуляции	1	0,25	3	0,125	12	0,6*

Примечание. *P* — частота встречаемости признака; * — *p*<0,05.

$\geq 2,9$ ммоль/л, уровня мочевины крови > 8 ммоль/л [17, 18]. Результаты представлены в табл. 2.

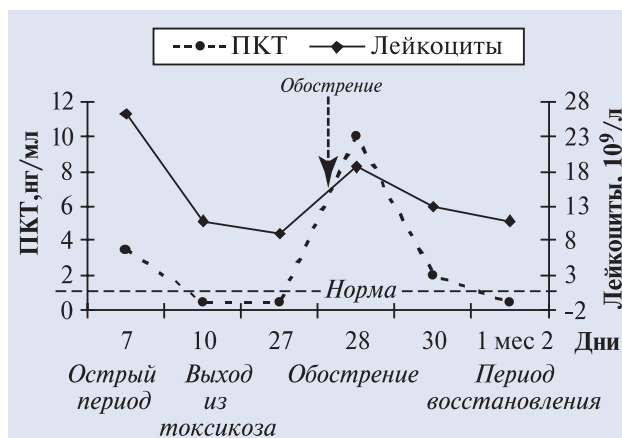
Достоверные различия при сравнении групп детей с разным уровнем прокальцитонина, а именно от 2 до 10 нг/мл и более 10 нг/мл, были получены по следующим показателям: индекс ядерного сдвига, уменьшение количества тромбоцитов периферической крови, повышение уровня сахара и увеличение времени свертывания, а также изменение буферных оснований крови (см. табл. 2). Также у детей основной группы с уровнем прокальцитонина более 10 нг/мл достоверно чаще отмечалось нарушение терморегуляции в виде эпизодов гипертермии.

В динамике заболевания у большинства (у 37) детей основной группы отмечалось снижение уровня прокальцитонина, при этом происходила стабилизация клинического состояния. Лишь у 6 детей с тяжелым течением пневмонии наблюдалось нарастание показателя в динамике: у 4 детей с уровня $\geq 0,5$ нг/мл (но < 2 нг/мл) до ≥ 2 нг/мл (но < 10 нг/мл), у 2 детей — до уровня ≥ 10 нг/мл. Это сочеталось с отрицательной динамикой в общем состоянии, а также нарастанием количества лейкоцитов периферической крови и увеличением количества воспалительных очагов на рентгенограмме органов грудной клетки.

У 13 детей отмечалось рецидивирующее течение пневмонии. При этом наблюдалось ухудшение клинической симптоматики и лабораторных данных, что было связано со сменой бактериальной флоры и ретроспективно подтверждалось результатами микробиологического исследования. У всех этих детей в динамике выявлялось увеличение содержания прокальцитонина в крови: у 7 — до ≥ 10 нг/мл и у 6 — до ≥ 2 нг/мл.

Примером может служить изменение уровня прокальцитонина в сыворотке крови и общего количества лейкоцитов у недоношенной девочки (масса тела при рождении 1270 г, гестационный возраст 28 нед) в динамике заболевания (см. рисунок).

При определении диагностической ценности показателя прокальцитонина в крови были полу-



Изменение уровня прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови и общего количества лейкоцитов у недоношенного ребенка в динамике бактериальной пневмонии, развившейся на фоне респираторного дистресс-синдрома.

чены следующие результаты. При бактериальной пневмонии различной степени тяжести в целом у недоношенных новорожденных детей диагностическая чувствительность повышенного уровня прокальцитонина ≥ 2 нг/мл (но < 10 нг/мл) составила 73% (признак встречается у 73 из 100 детей с пневмонией). Диагностическая специфичность равна 97%, что означает высокую специфичность (при отсутствии пневмонии признак встречается только в 3% случаев).

Мы определяли значение различного уровня (от ≥ 2 до < 10 нг/мл и ≥ 10 нг/мл) прокальцитонина для оценки тяжести заболевания. Установлено, что у детей с тяжелой бактериальной пневмонией большей диагностической чувствительностью (91,6%) обладает уровень прокальцитонина от ≥ 2 до < 10 нг/мл. Тогда как диагностическая чувствительность при уровне прокальцитонина ≥ 10 нг/мл составляет 41,6%. Диагностическая специфичность — высокая; при уровне прокальцитонина от ≥ 2 до < 10 нг/мл — 97%, при уровне прокальцитонина ≥ 10 нг/мл — 100%.

При сравнении диагностического значения уровня прокальцитонина и других лабораторных

Таблица 3. Сравнение диагностического значения уровня прокальцитонина в крови с другими лабораторными показателями при бактериальной пневмонии в острый период заболевания у недоношенных новорожденных детей

Показатель	Диагностическая чувствительность, %	Диагностическая специфичность, %
Прокальцитонин от ≥ 2 до < 10 нг/мл	73	97
Лейкоцитоз $\geq 20 \cdot 10^9/л$	41,6	82,3
Индекс иммунореактивности $\leq 2,5$	46,6	73,5
Индекс ядерного сдвига $\geq 0,2$	33,3	88,2
Лейкоцитарный индекс интоксикации $\geq 3,5$	15	94,1

показателей при бактериальной пневмонии у недоношенных новорожденных (общее количество лейкоцитов, лейкоцитарные индексы клеточной реактивности) было выявлено, что наибольшей диагностической чувствительностью и диагностической специфичностью обладает прокальцитонин. Диагностическая специфичность других показателей также высока, но их диагностическая чувствительность достоверно ниже (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у детей с респираторным дистресс-синдромом как в раннем неонатальном периоде, так и в дальнейшем уровень прокальци-

тонина в крови не превышает значений, полученных в группе условно здоровых недоношенных детей. Уровень прокальцитонина повышен у недоношенных новорожденных с тяжелой бактериальной пневмонией, в том числе с исходом в сепсис, в остром периоде заболевания и составляет >2 нг/мл. Увеличение содержания прокальцитонина в крови отражает тяжесть течения заболевания и связано с выраженностью системной воспалительной реакции. Выявление повышенного показателя прокальцитонина является высокоспецифичным и высокочувствительным тестом в диагностике тяжелых форм бактериальной пневмонии и сепсиса у недоношенных детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jacobs J., Lund P., Potts J. *et al.* Procalcitonin is a glycoprotein J Biol Chem 1981; 256: 2803—2807.
2. Le Moullec J., Jullienne A., Chenais J. *et al.* The complete sequence of preprocalcitonin FEBS Lett 1984; 167: 93—97.
3. Dandona P., Nix D., Wilson M. *et al.* Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrin Metab 1994; 79: 1605—1608.
4. Nijtsen M., Olinga P., The T.H. *et al.* Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. Crit Care Med 2000; 28: 458—461.
5. Gendrel D., Raymond J., Assicot M. *et al.* Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. Clin Infect Dis 1997; 24: 1240—1242.
6. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. *et al.* High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 1993; 341: 515—518.
7. Meisner M., Schmidt J., Huttner H. *et al.* The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. Intensive Care Med 2000; 26: 212—216.
8. Cheval C., Timsit J., Garrouste-Oregas M. *et al.* Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. Int Care Med 2000; 26: 153—158.
9. Володин Н.Н., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. и др. Сепсис новорожденных и доказательная медицинская практика — новый подход к повышению качества медицинской помощи. Педиатрия 2003; 5: 56—59.
10. Chiesa C., Panero A., Rossi N. *et al.* Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. Clin Infect Dis 1998; 26: 664—672.
11. Monneret G., Labaune J., Isaac C. *et al.* Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. Acta Paediatr 1997; 86: 209—212.
12. Lapillonne A., Basson E., Monneret G. *et al.* Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants [Letter]. Lancet 1998; 351: 1211—1212.
13. Sachse C., Dressler F., Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection Clin Chem 1998; 44: 1343—1344.
14. Turner D., Hammerman C., Rudensky B. *et al.* Procalcitonin in preterm infants during the first days of life introducing an age related nomogram. Arch Dis Child fetal Neonatal 2006; 91: 4: 283—286.
15. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М: Медиа Сфера 1998; 60—97.
16. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении. Врач дело 1941; 1: 31—33.
17. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Сепсис новорожденных. Новости фармакотерапии 2000; 7: 62—69.
18. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных. Педиатрия 003; 5: 46—55.

Поступила 22.01.08