

А.М. Чомахидзе, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Определение количественного уровня прокальцитонина и оценка его динамики у пациента с системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА ПРИ РАЗВИТИИ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (ЮРА) ЯВЛЯЮТСЯ ОДНОЙ ИЗ СЛОЖНЫХ ПРОБЛЕМ ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ПОДОБНАЯ СЕПСИСУ, СОПРОВОЖДАЮЩАЯСЯ РАЗВИТИЕМ ПРИЗНАКОВ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, МОЖЕТ НАБЛЮДАТЬСЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮРА ПРИ ОБОСТРЕНИИ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ, РАЗВИТИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ ИЛИ ЯВЛЯТЬСЯ СЛЕДСТВИЕМ СОЧЕТАНИЯ ЭТИХ ПРИЧИН. ПРЕДСТАВЛЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗВОЛЯЕТ СДЕЛАТЬ ВЫВОД, ЧТО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВОГО ТЕСТА, ОСОБЕННО КОЛИЧЕСТВЕННОГО, В ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА-РЕВМАТОЛОГА ПОЗВОЛЯЕТ ПРОВЕСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ МЕЖДУ ИНФЕКЦИОННЫМ И АУТОИММУННЫМ ХАРАКТЕРОМ РАЗВИВШЕЙСЯ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, ВОВРЕМЯ НАЧАТЬ ЭТИОТРОПНУЮ И/ИЛИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ, А ТАКЖЕ ОЦЕНИТЬ ТЯЖЕСТЬ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВОДИМОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ УЖЕ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВЫХ СУТОК ОТ ЕЕ НАЧАЛА, ОПРЕДЕЛИТЬ ОПТИМАЛЬНУЮ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВЫЙ ТЕСТ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая ревматологическим
отделением Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-14-94
Статья поступила 11.09.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

Ревматические болезни — группа тяжелых, неуклонно прогрессирующих заболеваний с неизвестной этиологией и иммуноагрессивным патогенезом, требующих постоянной лекарственной терапии [1]. Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — одно из наиболее частых ревматических заболеваний у детей. Заболеваемость у детей составляет от 2 до 16 человек на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет, распространенность — от 0,05 до 0,6% [2]. ЮРА характеризуется развитием аутоиммунного воспаления, приводящего к поражению синовиальной оболочки суставов, деструкции хрящевой и костной ткани, развитию различных внесуставных проявлений.

A.M. Chomakhidze, HююYe. I Alekseeva, S.I. Valieva,
T.M. Bzarova, R.V. Denisova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Determination of quantitative level of procalcitonin and estimation of its dynamics in patient with systemic type of juvenile rheumatoid arthritis

QUESTIONS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN CONDITIONS OF DEVELOPED SYSTEMIC INFLAMMATORY REACTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC TYPE OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS (JRA) ARE ONE OF DIFFICULT PROBLEMS IN CHILDREN'S RHEUMATOLOGY. CLINICAL SIGNS, SIMILAR TO SEPSIS, ACCOMPANIED BY DEVELOPMENT OF SYMPTOMS OF INFLAMMATORY REACTION MAY BE OBSERVED IN PATIENTS WITH SYSTEMIC TYPE OF JRA AT THE TIME OF EXACERBATION OF MAIN DISEASE, OR DUE TO DEVELOPMENT OF BACTERIAL COMPLICATIONS AND MEDICINAL REACTIONS, OR IT MAY BE THE CONSEQUENCE OF COMBINATION OF THESE REASONS. PRESENTED CASE REPORT ALLOWS MAKING A CONCLUSION THAT USING OF PROCALCITONIN TEST, ESPECIALLY QUANTITATIVE ONE, IN USUAL PRACTICE OF RHEUMATOLOGIST PERMITS TO CARRY OUT A DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN INFECTIOUS AND AUTOIMMUNE REASONS OF DEVELOPED SYSTEMIC INFLAMMATORY REACTION, TO START AN ETIOTROPIC AND/OR PATHOGENETIC TREATMENT AT THE PROPER TIME, TO ESTIMATE THE SEVERITY OF PATHOLOGICAL PROCESS AND ACTIVITY OF THERAPY IN FIRST DAYS FROM ITS ONSET, AND TO DETERMINE AN OPTIMAL DURATION OF TREATMENT.

KEY WORDS: JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, PROCALCITONINE TEST, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS.

Иммуносупрессивная терапия значительно изменила клиническую симптоматику заболевания, улучшила качество жизни пациентов. Однако при применении иммуноподавляющих препаратов и глюкокортикоидных гормонов значительно увеличивается риск развития инфекционных осложнений, в том числе бактериальной этиологии [3–6].

Вопросы дифференциального диагноза при развитии системной воспалительной реакции у пациентов системным вариантом ЮРА являются одной из сложных проблем детской ревматологии. Для этого варианта заболевания характерно развитие лихорадки, сыпи, поражение внутренних органов, сопровождающееся, в том числе, тахикардией и тахипноэ. При лабораторном обследовании у этих пациентов отмечается развитие нейтрофильного гиперлейкоцитоза, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ более 50 мм/ч, развитие гипохромной анемии, тромбоцитоза, повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Эти изменения характерны для системной воспалительной реакции, но классические признаки системной воспалительной реакции могут быть следствием как инфекционного, так и аутоиммунного процесса [7].

Клиническая картина, подобная сепсису, сопровождающаяся развитием признаков системной воспалительной реакции, может наблюдаться у пациентов с системным вариантом ЮРА при обострении основного заболевания, развитии бактериальных осложнений и лекарственных реакций, а также может быть следствием сочетания этих причин.

В большинстве случаев причиной развития инфекционного процесса у пациентов с ЮРА является разнообразная бактериальная флора. Об этом свидетельствует лихорадка, изменения в клиническом анализе крови (лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, повышение СОЭ), увеличение сывороточной концентрации СРБ, результаты прокальцитонинового теста и у некоторых пациентов — наличие очага инфекции, выделение патогенных микроорганизмов из различных сред организма. Традиционное микробиологическое исследование крови на стерильность является весьма специфическим, но низко чувствительным методом. Его чувствительность не превышает 25–40%, в то же время отрицательные результаты посева крови не могут гарантировать отсутствие инфекции [8].

В связи с этим актуален поиск эффективного и доступного метода дифференциальной диагностики причины развития системной воспалительной реакции, в частности, у пациентов с системным ЮРА, так как своевременное назначение антибактериальных препаратов позволяет избежать развития тяжелых осложнений. В то же время отсутствие маркеров бактериальной инфекции позволяет назначать иммуносупрессивную терапию на ранних этапах развития заболевания.

Исследования последних лет дают основания считать прокальцитонин высокочувствительным лабораторным маркером развития сепсиса и тяжелой бактериальной инфекции [9, 10]. У здоровых людей прокальцитонин в плазме не определяется, либо его концентрация составляет 0,05–0,1 нг/мл. В нормальной физиологии единственная роль, установленная для прокальцитонина, — роль предшественника кальцитонина. В норме кальцитонин регулирует метаболизм костной ткани и кальция, ингибируя резорбцию кости остеокластами. Прокальци-

тонин не обладает гормональной активностью, он вырабатывается нейроэндокринными клетками щитовидной железы, в печени, легких, а при развитии воспаления — в лейкоцитах. Установлено, что главными и наиболее мощными стимуляторами выработки прокальцитонина являются бактерии и эндотоксины. Синтез прокальцитонина регулируется провоспалительными цитокинами и усиливает системный воспалительный ответ [11].

Повышение уровня прокальцитонина в сыворотке крови > 2 нг/мл свидетельствует о тяжелой бактериальной инфекции. У подавляющего большинства пациентов с вирусной инфекцией и местной бактериальной инфекцией или бактерионосительством сывороточный уровень прокальцитонина не превышает 0,5 нг/мл [12]. У больных с различными аутоиммунными заболеваниями (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, ювенильный ревматоидный артрит, аутоиммунная гемолитическая анемия, дерматомиозит, системная красная волчанка, склеродермия), не осложненными тяжелой бактериальной инфекцией, прокальцитониновый тест отрицателен [13].

Большое значение имеет динамическое определение уровня прокальцитонина крови для оценки эффективности лечения инфекции антибактериальными препаратами. В этом случае показателем эффективности лечения служит снижение уровня прокальцитонина в 2 и более раза в течение нескольких дней, по сравнению с показателем до начала лечения. Также динамическое исследование уровня прокальцитонина крови целесообразно у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений — после обширных операций, травм, на фоне иммуносупрессивной терапии [14].

Первоначально прокальцитонин привлек внимание исследователей как возможный маркер злокачественных новообразований. В последующем были опубликованы результаты клинического исследования прокальцитонина как маркера бактериальной инфекции у детей при развитии синдрома системного воспалительного ответа. Выявлено, что у пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями (сепсис, пневмония, менингит и др.) уровень сывороточного прокальцитонина составлял от 6 до 53 нг/мл и при назначении адекватной антибактериальной инфекции быстро снижался. У подавляющего большинства пациентов с вирусными и у всех пациентов с локальными бактериальными инфекциями или бактерионосительством уровень прокальцитонина в сыворотке крови не превышал 1,5 нг/мл. У всех детей без признаков инфекций сывороточный уровень прокальцитонина не превышал 0,1 нг/мл. Полученные данные свидетельствуют о высокой диагностической и прогностической ценности определения сывороточного уровня прокальцитонина как лабораторного маркера бактериальной инфекции.

В 1996 г. компанией BRAHMS Diagnostical GmbH (Германия) были предложены методы исследования концентрации прокальцитонина [12]. Для экспресс-диагностики применяется полуколичественный иммунохроматографический метод определения уровня прокальцитонина в плазме или сыворотке — BRAHMS PCT-Q. Тест представляет собой плашку с лункой для сыворотки пациента и окошко с двумя полосками — опытной и контрольной. В тесте используется два типа антител: моноклональные, конъюгированные с коллоидным золотом — «трейсер» и поликлональные антитела — твердая фаза. Сыворотка

помещается в лунку с помощью прилагающейся пипетки, и молекулы прокальцитонина образуют с «трейсером» комплекс антиген-антитело, который диффундирует в зону опытной полоски, где связывается с твердой фазой. Если концентрация прокальцитонина составляет 0,5 нг/мл и более, опытная полоска краснеет, и интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации прокальцитонина. Сравнение интенсивности окрашивания опытной полоски с референсным рядом позволяет получить 4 варианта значений: до 0,5 нг/мл, от 0,5 до 2 нг/мл, от 2 до 10 нг/мл и более 10 нг/мл. Достоинствами экспресс-теста являются простота в использовании, отсутствие необходимости в дополнительном оборудовании и расходных материалах. Длительность исследования — 30 минут. Недостатки — только 4 варианта ответа и невозможность отслеживать динамику прокальцитонина.

Для точного количественного определения уровня прокальцитонина применяют тест BRAHMS PCT LIA, проводящийся при помощи неавтоматического люминометра. Для данного теста используются два типа моноклональных антител с разными участками прокальцитонина: одни имеют люминисцентную метку, другие фиксированы на стенке пробирки. Молекулы прокальцитонина из сыворотки связываются с антителами, и люминисцентная метка фиксируется на стенке пробирки. После окончания реакции через 60–75 мин из пробирки удаляют оставшиеся свободные антитела и добавляют реагент, индуцирующий люминисцентный сигнал, который регистрируется на приборе. Затем по стандартной кривой рассчитывают концентрацию прокальцитонина, которая прямо пропорциональна интенсивности полученного сигнала. Достоинствами данного метода являются количественное измерение в широком диапазоне от 0,1 до 500 нг/мл и более, низкая погрешность (менее 0,1 нг/мл) и возможность объективно оценить динамику уровня прокальцитонина. К недостаткам метода можно отнести необходимость в специальном оборудовании и расходных материалах, необходимость специальной подготовки персонала и длительность исследования около 2 ч.

В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН используются оба метода определения уровня прокальцитонина. При необходимости быстрого получения результата используется экспресс-тест. Для точного определения сывороточного уровня прокальцитонина, оценки тяжести состояния, эффективности проводимой антибактериальной терапии применяется иммунолюминиметрический тест.

Данные, полученные при использовании экспресс-теста были представлены нами ранее [15]. В настоящей публикации мы представляем клинический пример определения сывороточного уровня прокальцитонина для назначения оптимальной схемы лечения пациенту с системным вариантом ЮРА, развившимися бактериальными и аллергическими осложнениями на фоне проводимой терапии.

Больная З., 11 лет, поступила в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН 21.04.2008 г. с жалобами на лихорадку до 39°C, слабость, обильную, зудящую мелкопятнистую сыпь на лице, туловище, конечностях, припухлость в коленных суставах.

Из анамнеза известно, что девочка больна с сентября 2002 г. Заболела остро, когда после ревакцинации про-

тив эпидемического паротита отмечалось повышение температуры до 38–39°C, слабость, развился артрит левого голеностопного сустава. Ребенок госпитализирован по месту жительства. Суставной синдром прогрессировал: развился артрит левого коленного, левого лучезапястного суставов. При обследовании в клиническом анализе крови выявлялся лейкоцитоз до $25,0 \times 10^9/\text{л}$ (со сдвигом лейкоцитарной формулы до 78% сегментоядерных нейтрофилов), анемия — гемоглобин 77 г/л, ускорение СОЭ до 60 мм/ч, повышение сывороточного уровня СРБ (++). Отмечались явления кардита (дилатация левого желудочка, снижение фракции выброса, субэндокардиальная гипоксия миокарда). Исключались инфекционные, гематоонкологические процессы. В результате проведенного обследования верифицирован диагноз: системный вариант ЮРА. Девочке назначена терапия глюкокортикоидными гормонами — преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки, метотрексат в дозе 5 мг в неделю. Девочка получала антибактериальную терапию, проводилась симптоматическая терапия кардита. Состояние улучшилось, перестала лихорадить, купирован суставной синдром.

На фоне снижения дозы пероральных глюкокортикоидов отмечались обострения заболевания, купировавшиеся внутрисуставным введением глюкокортикоидных гормонов. Девочке неоднократно проводились курсы инфузий нормального человеческого внутривенного иммуноглобулина и антибактериальной терапии в связи с рецидивирующими гнойными инфекциями.

Очередное обострение заболевания развилось в июне 2007 г. на фоне отмены преднизолона. Отмечалось повышение температуры тела до 39,2°C, появление пятнисто-папулезной сыпи, регистрировались признаки перикардита. У девочки выявлялись очаги гнойной инфекции — гайморит, пневмония. Проводилось лечение нормальным человеческим внутривенным иммуноглобулином, антибактериальными препаратами. В связи с явлениями кардита получала сердечные гликозиды. На фоне проводимой терапии развился синдром цитолиза, о чем свидетельствовало повышение сывороточного уровня аминотрансфераз более чем в 10 раз. Девочка консультирована гепатологом, состояние расценено как лекарственный гепатит. В связи с тяжестью состояния вновь назначен преднизолон в дозе 20 мг/сут. Явления перикардита и гепатита купированы, сохранялся ограниченный полиартикулярный суставной синдром.

С сентября 2007 г. девочка наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН. Клинический диагноз: «Юношеский артрит с системным началом. Активность 3 ст. Рентгенологическая стадия 1. Функциональный класс 2». Учитывая клинический вариант болезни, высокую активность заболевания, гормонозависимость и необходимость отмены глюкокортикоидных гормонов, ребенку назначена комбинированная иммуносупрессивная терапия: пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю в течение 8 нед и циклоспорином дозе 4,3 мг/кг массы тела в сутки. На фоне проводимой терапии состояние девочки стабилизировалось, перестала лихорадить, купировался суставной синдром, начато постепенное снижение дозы преднизолона.

В феврале 2008 г. состояние вновь ухудшилось, что связывалось со снижением дозы глюкокортикоидов. Девочка госпитализирована по месту жительства. В стациона-

ре ребенку одновременно было назначено 7 препаратов: метилпреднизолон в дозе 15 мг/кг массы тела на введение, метотрексат в дозе 50 мг/м² поверхности тела в неделю, проведено 5 внутривенных инфузий, циклоспорин в дозе 4,5 мг/кг массы тела в сутки, ванкомицин 40 мг/кг массы тела в сутки, амикацин в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки, диклофенак в дозе 100 мг в сутки, нимесулид в дозе 100 мг в сутки. Несмотря на проводимую терапию, сохранялись ежедневные подъемы температуры до 39°C, явления артрита коленных, голеностопных суставов, появилась сыпь. По экстренным показаниям девочка госпитализирована в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН 21.04.2008 г.

При поступлении состояние расценивалось как тяжелое. Больная лихорадила до 39°C. При осмотре обращали на себя внимание обильные мелкопятнистые высыпания на туловище, конечностях, сливного характера на лице, ладонях и стопах. Отмечались выраженные явления интоксикации — «тени» под глазами, сероватая окраска кожных покровов, свободных от сыпи. В зеве катаральных явлений не было. При аускультации в легких выслушивалось везикулярное дыхание, которое проводилось симметрично во все отделы, хрипов не было, ЧДД — 24 в минуту. Тоны сердца — звучные, ритмичные, ЧСС — 120 уд/мин, АД — 100/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступала из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка не пальпировалась. При этом данных по обострению системных проявлений ЮРА не было, суставной синдром проявлялся умеренными экссудативно-пролиферативными изменениями в левом голеностопном и коленном суставах, ограничением и болезненностью крайних движений.

Анализ анамнеза и осмотра свидетельствовал о том, что тяжесть состояния, скорее всего, определялась не обострением основного заболевания, а последствиями одновременного применения большого количества лекарственных препаратов. Развитие признаков системной воспалительной реакции заставляло задуматься о возможных инфекционных осложнениях, что подтвердилось результатами экспресс-теста BRAHMS PCT-Q. Уровень прокальцитонина был более 2 нг/мл, что свидетельствовало о развитии бактериальной инфекции. В план обследования были включены бактериологические, серологические методы исследования для поиска возможного источника инфекции, количественное определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови.

В клиническом анализе крови от 21.02.08 г. была выявлена анемия, эритропения (гемоглобин — 84 г/л, эритроциты — $2,79 \times 10^{12}$), лейкопения со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (лейкоциты — $4,7 \times 10^9$, из них палочкоядерные нейтрофилы — 15%, сегментоядерные — 72%, лимфоциты — 8%, моноциты — 5%), повышение СОЭ до 57 мм/ч.

В биохимическом анализе крови отмечалось повышение сывороточного уровня мочевины до 7,4 ммоль/л (норма 2,5–6,4 ммоль/л).

У больной были значительно повышены концентрации всех иммуноглобулинов в сыворотке крови: класса IgG — 1360 мг% (норма — 1035–1100 мг%), класса IgM — 217 мг% (норма — 90–111 мг%), класса IgA — 353 мг% (норма — 143–149 мг%) и сывороточная концентрация СРБ — 34,4 мг% (норма — до 0,8 мг%).

В общем анализе мочи от 21.04.2008 г. выявлялась протеинурия — белок 0,3 г/л, умеренная лейкоцитурия — лейкоциты 6–8 в поле зрения. В анализе мочи по Аддису протеинурия до 0,3 г/сут, выраженная лейкоцитурия — лейкоциты 36 млн (норма — до 2 млн.)

Методом РНГА были выявлены антитела класса IgG к сальмонеллам в титре 1:640 (диагностический титр выше 1:80).

Бактериологическое исследование крови, мочи, носоглоточной слизи роста микрофлоры не выявил.

Сывороточный уровень прокальцитонина, определенный люминометрическим методом (BRAHMS PCT LIA) от 21.04.2008 г. составил 4,82 нг/м (норма до 0,25 нг/мл). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, эхографическое исследование сердца, компьютерная томография органов грудной клетки патологии не выявили.

Таким образом, данные клинической картины болезни (лихорадка до фебрильных цифр, сопровождающаяся гипохромной анемией, эритропенией, лейкопенией, выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево до 15% палочкоядерных нейтрофилов, значительным ускорением СОЭ, повышением сывороточной концентрации СРБ, лейкоцитурией и высоким титром антител к сальмонеллам) свидетельствовали о развитии системной воспалительной реакции, обусловленной развитием тяжелой бактериальной инфекции. Это подтверждалось повышением уровня прокальцитонина до 4,82 нг/мл. Обильная мелкопятнистая сыпь, сопровождавшаяся зудом, свидетельствовала о развитии токсико-аллергической реакции на фоне массивной лекарственной терапии. При этом обострение основного заболевания было нетяжелым и проявлялось умеренными воспалительными изменениями в 2 суставах.

Развитие токсико-аллергической реакции являлось основанием для отмены всех препаратов. Однако наличие подтвержденной островоспалительной реакции бактериальной этиологии в условиях иммуносупрессивной терапии было прямым показанием для проведения антибактериальной терапии. Девочке было начато лечение цефтриаксоном в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки и амикацином в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки внутривенно. На фоне введения цефтриаксона усилилась аллергическая реакция в виде появления уртикарной сыпи, затруднения дыхания. Препарат был отменен, назначен меропенем в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки внутривенно. Учитывая развитие аллергических реакций, угрозу рецидива системных проявлений основного заболевания и развития синдрома активации макрофагов, девочке проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном из расчета 7 мг/кг массы тела на введение.

При контрольном исследовании сывороточного уровня прокальцитонина 22.04.2008 г. (через 24 ч от начала антибактериальной терапии) отмечалось снижение его уровня до 2,61 нг/мл, что свидетельствовало об эффективности лечения, несмотря на то, что девочка продолжала лихорадить. У ребенка сохранялись проявления токсико-аллергической реакции, проявляющиеся гиперемией лица, гиперестезией кожи, обильной пятнисто-папулезной, зудящей сыпью, вновь отмечен подъем температуры тела до 40°C, развитие артралгий в суставах рук и ног.

В клиническом анализе крови от 23.04.2008 г. сохранялась анемия и эритропения (гемоглобин — 71 г/л, эрит-

ПКТ

(прокальцитонин)

роциты — $2,45 \times 10^{12}$), число лейкоцитов увеличилось до $6,4 \times 10^9$, нормализовалась лейкоцитарная формула (палочкоядерные нейтрофилы — 0%, сегментоядерные — 68%, лимфоциты — 28%, моноциты — 4%), тромбоциты — 222×10^9 , СОЭ — 57 мм/ч.

В биохимическом анализе крови от 23.04.2008 г. показатели в пределах нормы.

Сывороточный уровень прокальцитонина снизился до 0,97 нг/мл.

У ребенка доминировала токсико-аллергическая реакция. В связи с этим доза метилпреднизолона для внутривенного введения была повышена до 10 мг/кг/ массы тела на введение. Сыпь сохранялась, она носила сливной характер, распространилась на лицо конечности, отмечался выраженный зуд.

К пятому дню терапии (28.04.2008 г.) нормализовалась температура тела. Сывороточный уровень прокальцитонина составил 0,2 нг/мл. В анализе мочи по Аддису белок не определялся, число лейкоцитов составило 1 млн (норма — до 2 млн). Нормализация сывороточного уровня прокальцитонина свидетельствовала об эффективности антибактериальной терапии, что подтверждалось клиническими и лабораторными данными — нормализацией температуры тела, числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, санацией мочи. Учитывая то, что у ребенка сохранялась выраженная токсико-аллергическая реакция и была купирована острая воспалительная реакция, антибактериальные препараты были отменены. В связи с сохраняющимися высыпаниями было проведено 4 сеанса плазмафереза (28.04, 29.04, 30.04, 02.05). На фоне лечения состояние улучшилось, постепенно исчезли сыпь и кожный зуд. Сывороточный уровень прокальцитонина в течение всего времени наблюдения оставался стабильным и не превышал 0,2 нг/мл. В анализах крови отмечалось повышение уровня гемоглобина, нормализация числа лейкоцитов, снижение СОЭ. Показатели общего анализа мочи были в пределах нормы.

Успешное лечение бактериальной инфекции и токсико-аллергической реакции дало возможность возобновить иммуносупрессивную терапию циклоспорином в дозе 4,5 мг/кг массы тела в сутки и метотрексатом из расчета 15 мг/м² поверхности тела в неделю внутримышечно. Постепенно был отменен метилпреднизолон для внутривенного введения.

При контрольном обследовании в клиническом анализе крови от 19.05.2008 г.: гемоглобин — 104 г/л, эритроциты — $3,57 \times 10^{12}$, лейкоциты — $18,2 \times 10^9$, из них палочкоядерные нейтрофилы — 2%, сегментоядерные — 82%, лимфоциты — 10%, моноциты — 3%, тромбоциты — 361×10^9 , СОЭ — 6 мм/ч.

Биохимические показатели от 19.05.2008 г. — в пределах возрастной нормы.

Общий анализ мочи от 19.05.2008 г. — без патологических изменений.

Сывороточный уровень прокальцитонина — 0,1 нг/мл.

После возобновления иммуносупрессивной терапии и проведения контрольных исследований анализов крови, мочи, уровня прокальцитонина ребенок был выписан домой под наблюдение педиатра по месту жительства.

Анализ представленного клинического случая показал, что у ребенка с системным вариантом ЮРА, получающего иммуносупрессивную, массивную антибактериальную терапию, высокие дозы НПВП, отмечалось развитие системной воспалительной реакции. Она проявлялась лихо-

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
BRAHMS PCT – Q

Количественные тесты:

- Иммунолюминиметрические тесты
BRAHMS PCT LIA и BRAHMS PCT sensitive LIA
- Иммунофлуоресцентный тест
BRAHMS PCT KRYPTOR




B · R · A · H · M · S

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

радкой до 39°C, тахикардией, лейкопенией, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышением сывороточной концентрации СРБ и была обусловлена в первую очередь развитием генерализованной бактериальной инфекции в условиях применения высоких доз иммунодепрессантов. Об этом свидетельствует массивная лейкоцитурия, высокий титр антител к сальмонеллам и повышение уровня прокальцитонина до 4,82 нг/мл. На фоне неоправданного назначения 7 препаратов (метилпреднизолона, метотрексата, циклоспорина, амикацина, ванкомицина, диклофенака и нимесулида) у ребенка развилась тяжелая токсико-аллергическая реакция. При этом активность основного заболевания была невысокой.

Девочка поступила в отделение в тяжелом состоянии, где был выставлен диагноз нейтропенический сепсис, подтвержденный повышением сывороточного уровня прокальцитонина. Развитие сепсиса на фоне иммуносупрессивной терапии было показанием для проведения антибактериальной терапии, несмотря на токсико-аллергическую реакцию. Лечение проводилось под контролем сывороточной концентрации прокальцитонина. Снижение уровня прокальцитонина в 2 раза наблюдалось уже

через сутки от начала антибактериальной терапии, что свидетельствовало о ее эффективности.

Учитывая нормализацию показателей анализа мочи, а также уровня прокальцитонина (его уровень составил 0,2 нг/мл), антибактериальные препараты были отменены на пятый день от начала лечения.

Под контролем сывороточной концентрации прокальцитонина и показателей клинического анализа крови и мочи, биохимических показателей крови была возобновлена иммуносупрессивная терапия. В удовлетворительном состоянии девочка была выписана домой.

Таким образом, представленный клинический случай позволяет сделать вывод, что использование прокальцитонинового теста, особенно количественного, в ежедневной практике врача-ревматолога позволяет провести дифференциальный диагноз между инфекционным и аутоиммунным характером развившейся системной воспалительной реакции и вовремя начать этиотропную и/или патогенетическую терапию, а также оценить тяжесть инфекционного процесса, эффективность проводимой антибактериальной терапии уже в течение первых суток от начала лечения, определить оптимальную длительность курса лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Ревматические болезни у детей: проблемы и пути их решения // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 7–11.
2. Deborah P.M., Symmons // XIV EULAR Congr.Rheumatol. — Glasgow, 6–11 June 1999. — Speakers abstracts abst. 1. — P. 1.
3. Логинова Е.Ю. Взгляд ревматолога интерниста на терминологию классификацию и нозологическую диагностику ювенильного артрита // Научно-практическая ревматология. — 2001. — № 2. — С. 21–30.
4. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит, терапевтические проблемы // Врач. — 1999. — № 5. — С. 7–11.
5. Вест С.Д. Секреты ревматологии — М. — СПб., 1999. — С. 768.
6. Gilliland W.R. Prophylactic use of antibiotics and immunization in patient with SLE // Ann. of the Rheum. Dis. — 2002. — V. 61. — P. 623–625.
7. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine // Chest. — 1992. — V. 101, № 6. — P. 1644–1655.
8. Gramm H.J., Hannemann L., Reinhart K. Sepsis: a conception in change. Possibilities and limitation of diagnosis based on clinical criteria // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1995. — V. 120, № 14. — P. 498–502.
9. Rangel-Frausto M.S., Pitter D., Costigan M. et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study // JAMA. — 1995. — V. 273, № 2. — P. 117–123.
10. Baquero F., Fernandes-Jorge A., Vicente M.F. et al. Diversity analysis of the human faecal flora: a simple method of based on bacterial morphotypes // Microb. Ecol. Heals Dis. — 1998. — V. 1, № 1. — P. 101–108.
11. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бражник Т.Б. и др. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии // Вестник интенсивной терапии. — 2003. — Т. 1, № 2.
12. Клиническое применение прокальцитонина для диагностики и мониторинга сепсиса. — Руководство BRAHMS. — 2004. — С. 24.
13. Korcowski B., Kowalczyk J.R., Biliak M. Concentration of procalcitonin and C-reactive protein in serum and erythrocyte sedimentation rate in active autoimmune disease in children // Pol Merkur Lekarski. — 2003. — V. 15, № 86. — P. 155–157.
14. Белобородова Н.В., Попов Д.А., Шаталов К.В. Заместительная иммунотерапия под контролем теста на прокальцитонин. В кн.: Бактериальные инфекции в стационаре: поиск новых решений. — НЦСХХ им. А.Н. Бакулева, 2005. — С. 138–144.
15. Чомахидзе А.М., Алексеева Е.И. Прокальцитониновый тест в дифференциальной диагностике синдрома аллергосепсиса // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 42–47.