

УРОВЕНЬ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ЯВЛЯЕТСЯ МАРКЕРОМ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

Е.Ц. Цыденжапов, П.И. Миронов, А.А. Гумеров

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет
ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

Цыденжапов Евгений Цыденович,
докторант кафедры детской хирургии Российского
государственного медицинского университета, канд. мед. наук,
117997, г. Москва, ул. Островитянинова, д.1,
тел. (495)254-52-72,
e-mail: etsy@mail.ru

Оценена прогностическую значимость уровня прокальцитонина в ранней диагностике септических осложнений у новорожденных в первые 48 часов жизни. Авторами обследованы 97 новорожденных, поступивших для экстренной хирургической коррекции врожденных пороков развития. При поступлении новорожденным количественно измеряли концентрацию прокальцитонина.

Выявлено, что концентрация прокальцитонина коррелировала с количеством показателей системного воспалительного ответа $r=0,53$, $p=0,04$. Группы новорожденных с концентрацией прокальцитонина $<0,5$ нг/дл ($n=8$), $0,5-2$ нг/дл ($n=15$) и >2 нг/дл ($n=7$) достоверно отличались по частоте септических осложнений – 0, 40% и 85,7% ($p=0,03$) и летальности – 12,52%, 20% и 57,1% соответственно ($p=0,04$). Таким образом прокальцитонин является высокоинформативным биомаркером гнойно-септических осложнений в первые 48 часов жизни новорожденного.

Ключевые слова: прокальцитонин, неонатальный сепсис; диагностика.

PROCALCITONIN LEVELS IS A MARKER OF AN EARLY NEONATAL SEPSIS

E.Ts. Tsidengjapov, P.I. Mironov, A.A. Gumerov

Russian State Medical University, Moscow
Bashkortan State Medical University, Ufa

The aim of the research: to estimate the prognostic importance of a procalcitonin level in early diagnostics of septic complications at newborns at the first 48 hours of life.

Authors the investigation 97 newborn with the congenital developmental anomalies which have arrived for emergency surgical correction. At the start the concentration of a procalcitonin was measured for every child.

Concentration of a procalcitonin correlated with quantity of indicators of the system inflammatory response, $r=0,53$, $p=0,04$.

The groups of newborns with concentration of a procalcitonin $<0,5$ ng/dl ($n=8$), $0,5-2$ ng/dl ($n=15$), and >2 ng/dl ($n=7$) authentically differed on frequency of septic complications – 0,40%, 85,7% ($p=0,003$) and mortality 12,5%, 20%, 57,1% accordingly ($p=0,04$). The conclusion: As consequence, at the first 48 hours of life newborn the procalcitonin is a sufficient biomarker of is purulent-septic complications.

The key words: procalcitonin; neonatal sepsis; diagnostic

До настоящего времени диагностика раннего сепсиса у новорожденных представляет значительные трудности. Специфичность и чувствительность рекомендуемых для выявления сепсиса клинических

и лабораторных параметров не определена. Существуют различия в патофизиологии, клинической презентации и восприимчивости новорожденных к одному и тому же бактериальному патогену в зави-

симости от гестационного возраста. Известно, что классические клинические и лабораторные признаки системного воспалительного ответа (СВО), такие, как лихорадка, тахикардия, тахипноэ и лейкоцитоз могут быть результатом неинфекционных причин и не являться ни специфичными, ни чувствительными для сепсиса, а большинство современных маркеров, например, концентрацию эндотоксина или цитокинов невозможно использовать для рутинной диагностики. Поэтому часто бывает трудно дифференцировать пациентов с системной инфекцией и полиорганной недостаточностью или шоком от пациентов со сходными клинико-лабораторными признаками, но без инфекции.

Традиционно в качестве решения описанной проблемы предлагается микробиологическое исследование. Результаты могут быть как ложноположительными из-за контаминации биоматериала, так и ложноотрицательными. Так, традиционная чувствительность микробиологического исследования крови на стерильность не превышает 25–42% — отрицательные результаты посева крови не гарантируют отсутствие бактериемии [6]. Причины неудачи заключаются в том, что рост культуры можно получить лишь при наличии в исследуемом материале достаточного количества жизнеспособных бактерий, не поврежденных факторами иммунной защиты и лекарственными препаратами (антибиотиками). По этой причине даже при использовании высокочувствительных стандартизованных питательных сред и автоматических инкубаторов гемокультура часто ложноотрицательна.

Наиболее перспективным подходом в диагностике сепсиса считается определение уровня биологически активных веществ, выделяющихся в кровь при инфекционном ответе. Из них всё большую популярность приобретает прогормон кальцитонина-прокальцитонин. Высвобождение прокальцитонина может быть вызвано различными стимуляторами как *in vivo*, так и *in vitro*. Бактериальные эндотоксины и провоспалительные цитокины являются сильными стимуляторами образования прокальцитонина. Концентрация прокальцитонина в крови начинает увеличиваться через четыре часа после воздействия бактериальных эндотоксинов и остаётся повышенной в течение как минимум 24 часов (пик приходится на 6 часов). Предполагается, что прокальцитонин может синтезироваться в моноцитах и клетках печени [2] и в основном — С-клетками щитовидной железы. До настоящего времени не удалось до конца выяснить точную биологическую роль прокальцитонина. Однако, экспериментальные исследования позволяют предположить, что прокальцитонин при сепсисе играет патогенную роль [7].

Результаты исследований свидетельствуют о высокой диагностической значимости прокальцитонина для выявления, оценки риска прогрессирования и контроля динамики лечения гнойно-септических осложнений у новорожденных [3,4]. Однако пока остается неясным вопрос о роли уровня прокальцитонина у новорожденных в первые 48 часов жизни. Согласно данным литературы, у

новорожденных в физиологических условиях отмечается изменение уровня прокальцитонина в первые дни жизни, возможно, связанное с бактериальной колонизацией кишечника. Сразу после рождения его концентрация низкая (менее 0,08 нг/мл), затем она достигает пика (0,6 нг/мл) к 21–24 часам, после чего к 48 часам от рождения возвращается на исходный уровень [5]. В связи с физиологическими колебаниями уровня прокальцитонина в первые 48 часов жизни его роль в качестве маркера гнойно-септических осложнений у новорожденных данного возраста вызывает сомнение.

Цель исследования

Оценить прогностическую значимость уровня прокальцитонина в диагностике гнойно-септических осложнений у новорожденных в первые 48 часов жизни.

Материалы и методы

Исследование проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф. Филатова. Обследовано 97 новорожденных, из них — 53 мальчика и 44 девочки. Все дети поступали из родильных домов г. Москвы и Московской области для экстренной хирургической коррекции врожденных пороков развития в клинику детской хирургии Российского государственного медицинского университета: 26 больных с атрезией пищевода, 12 больных с диафрагмальной грыжей, 27 больных с пороками развития органов брюшной полости без перитонита, 30 больных с перфорациями органов брюшной полости и перитонитом, 2 больных с сочетанной патологией.

Возраст больных при поступлении варьировал от 0 до 25 суток, средний возраст составил $6,07 \pm 11,5$ суток. Тридцать новорожденных (14 мальчиков и 16 девочек) поступили в возрасте до 48 часов. Тяжесть состояния при поступлении в клинику расценивалась как крайне тяжелая у 74 детей и у 23 больных как тяжелая.

Исследовались следующие показатели:

- срок гестации, масса тела — при рождении (по данным выписки);
- уровень прокальцитонина — при поступлении (анализатор BRAHMS);
- оценка по шкале Апгар — на 1-й (Апгар 1) и 5-й (Апгар 5) минуте после рождения (по данным выписки);
- тяжесть состояния по шкале PRISM [8] — при поступлении (точка 0), в дальнейшем ежедневно с 1-го до 10-го дня после операции, далее раз в 5 дней;
- степень риска оперативного вмешательства — при поступлении;
- выраженность СВО — максимальная за время наблюдения.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета Statistika 7 (Statsoft). Применялись следующие методы: корреляционный анализ Спирмена, критерий Манна-Уитни, критерий Хи-квадрат Пирсона, дисперсионный анализ (ANOVA).

Результаты и обсуждение

Проанализировав уровень прокальцитонина у новорожденных различного возраста, мы обнаружили наибольшие значения на 1–2 день после рождения – $18,21 \pm 10,01$ нг/дл и $27,86 \pm 19,52$ нг/дл (в день рождения $3,12 \pm 31,34$ нг/дл), однако этот подъём не был статистически значимым (рис. 1).

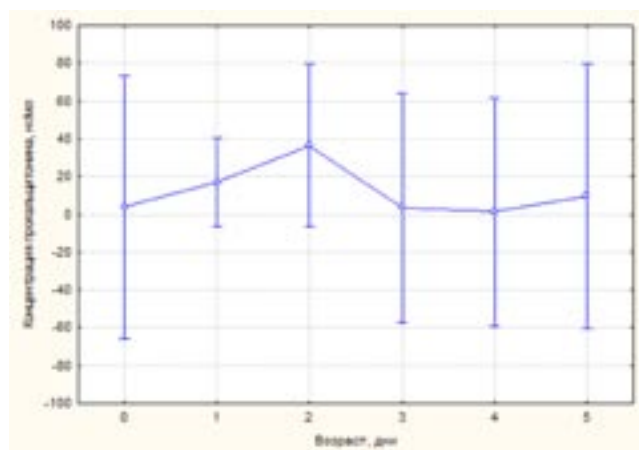


Рис. 1. Зависимость концентрации прокальцитонина от возраста новорожденного

В то же время обращали на себя внимание высокие абсолютные значения концентрации прокальцитонина, значительно превышающие характерный для физиологического пика уровень 0,6 нг/мл [5].

Средние уровни прокальцитонина не различались между мальчиками и девочками: $17,5 \pm 31,2$ – у мальчиков, $14,6 \pm 24,1$ – у девочек ($p=0,7$). Также отсутствовала корреляционная взаимосвязь между уровнем прокальцитонина при поступлении и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте после рождения, массой тела при рождении, сроком гестации. Концентрация прокальцитонина на первые сутки слабо, но достоверно коррелировала с тяжестью состояния по шкале PRISM – коэффициент корреляции Спирмена 0,34, $p=0,03$ (таблица 1).

Таблица 1

Связь уровня прокальцитонина с основными физиологическими параметрами исследуемых новорожденных

	Апгар (1 мин)	Апгар (5 мин)	Масса при рождении	Срок гестации	PRISM
Прокальцитонин	-0,21	-0,18	-0,09	-0,17	0,34*

Примечание: * - $p < 0,05$

Наблюдаемую корреляцию можно объяснить тем, что в нашей работе тяжесть состояния во многом объяснялась наличием гнойно-септических осложнений. Однако, в то же время вносили вклад и другие факторы, что сглаживало зависимость.

Полученные данные свидетельствуют о специфичности прокальцитонина как маркера гнойно-септических осложнений у новорожденных первых

дней жизни. У 12 из 30 новорожденных, обследованных в первые 48 часов жизни, впоследствии развились гнойно-септические осложнения (встречались как по отдельности, так и в сочетании): пневмония ($n=11$), перитонит ($n=3$), уроинфекция ($n=3$). Диагноз был поставлен на основании клинических и инструментальных данных и был подтвержден результатами микробиологических исследований. У двух новорожденных при микробиологическом исследовании крови была выявлена бактериемия.

По максимальной выраженности СВО новорожденные распределились следующим образом: СВО 1 балл – 6 новорожденных, СВО 2 балла – 5 новорожденных, СВО 3 балла – 8 новорожденных, СВО 4 балла – 6 новорожденных, СВО 5 баллов – 5 новорожденных. Мы проанализировали степень тяжести состояния у новорожденных с различной выраженностью гнойно-септических осложнений в динамике. При дисперсионном анализе повторных измерений между СВО 1, 2 и 3 различий выявлено не было, как и между СВО 4 и 5. По этой причине мы сочли целесообразным выделить две группы – с низкой и высокой выраженностью СВО (1–3 или 4–5 баллов). Эти группы достоверно ($p < 0,001$) отличаются по динамике состояния новорожденного (рис. 2).



Рис. 2. Динамика тяжести состояния новорожденного в зависимости от степени выраженности системного воспалительного ответа

Общая летальность среди новорожденных, обследованных в первые 48 часов жизни, составила 26,6%. Различия между динамикой тяжести состояния в группах с различной выраженностью СВО нашли отражение и в исходах: в группе СВО 1–3 не умер ни один новорожденный, в то время как в группе СВО 4–5 умерли 8 новорожденных – летальность 72,7% ($p < 0,001$).

При анализе уровня прокальцитонина в группах с различной выраженностью СВО его концентрация коррелировала с количеством показателей СВО: коэффициент Спирмена составил 0,53, $p=0,04$. Концентрация прокальцитонина составила $0,66 \pm 0,32$ нг/мл, $1,71 \pm 2,19$ нг/мл, $0,89 \pm 0,32$ нг/мл, $8,41 \pm 9,41$

нг/мл и $79,91 \pm 123,22$ нг/мл для пациентов с СВО 1, 2, 3, 4 и 5 соответственно. Средний уровень прокальцитонина в группе СВО 1-3 составил $1,03 \pm 1,15$, в то время как в группе 4-5 наблюдались крайне высокие его значения – $40,91 \pm 86,67$ ($p=0,014$).

Таким образом, наблюдалась закономерная взаимосвязь между клиническими и биохимическими признаками сепсиса. Однако обращает на себя внимание сравнительно небольшая сила корреляции: при высокой концентрации прокальцитонина СВО не всегда значительно выражен. Так, мы наблюдали двух пациентов с пороков развития органов брюшной полости, у которых концентрация прокальцитонина превышала 5 нг/дл (5,58 и 6,58 нг/дл), но при этом регистрировались только 2 из 4 признаков СВО. Данные наблюдения свидетельствуют о том, что определение уровня прокальцитонина позволяет не только объективно подтвердить тяжесть инфекционного поражения, но и диагностировать инфекционное поражение при стёртом клиническом течении сепсиса.

Согласно общепринятым критериям, повышение прокальцитонина до концентрации менее 0,5 нг/дл считается малоинформативным; если его уровень составляет от 0,5 до 2 нг/дл, это свидетельствует о локализованной инфекции; при повышении концентрации свыше 2 нг/дл свидетельствуют о наличии сепсиса [1]. Исходя из этого, мы разбили новорожденных на три группы в зависимости от концентрации прокальцитонина: <0,5 нг/дл – 8 пациентов, 0,5–2 нг/дл – 15 пациентов, >2 нг/дл – 7 пациентов (таблица 2). Эти группы достоверно отличались по летальности – 12,52%, 20% и 85,7% соответственно ($p=0,04$). Уровень прокальцитонина значимо различался у выживших и умерших новорожденных: $2,09 \pm 3,82$ нг/мл и $52,95 \pm 100,52$ нг/мл соответственно ($p=0,02$).

Таблица 2

Характеристика новорожденных с различной концентрацией прокальцитонина

Концентрация прокальцитонина	Менее 0,5 нг/дл	От 0,5 до 2 нг/дл	Более 2 нг/дл
Характер инфекционного поражения	Условная норма	Локализованная инфекция	Сепсис
Количество новорожденных	8	15	7
Частота гнойно-септических осложнений*	0	40%, (n=6)	85,7%, (n=6)
Летальность*	12,5%, (n=1)	20%, (n=3)	57,1%, (n=4)

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении групп

Обнаруженные различия являются закономерными и объясняются разной распространенностью гнойно-септических осложнений. Мы проанализировали частоту возникновения гнойного трахеобронхита, пневмонии, перитонита, бактериемии, мочевой инфекции отдельно для каждой из групп. При концентрации прокальцитонина до 0,5 нг/мл таких явлений не наблюдалось. При повышении его уровня до 0,5–2 нг/дл в 40% случаев возникали гнойно-септические осложнения. При повышении концентрации прокальцитонина свыше 2 нг/дл их частота возрастала до 57,1% ($p=0,03$ при сравнении групп).

Выводы

1. Физиологические колебания уровня прокальцитонина в первые 48 часов жизни новорожденного не являются препятствием к его использованию в качестве маркера гнойно-септических осложнений.
2. Изменения уровня прокальцитонина вследствие развития сепсиса на порядок превышают по амплитуде физиологические колебания.
3. У новорожденных первых дней жизни прокальцитонин является высокоинформативным маркером гнойно-септических осложнений.

Список литературы

1. Белобородова Н.В., Попов Д.А. Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности. — М., 2008. — С. 74.
2. Самсыгина Г.А. Сепсис и септический шок // Педиатрия. — 2009. — №7. — С. 120–127.
3. Цыденжапов Е.Ц., Миронов П. Ранняя диагностика сепсиса у новорожденных с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта: возможности прокальцитонинового теста // Медицинский Вестник Башкортостана. — 2009. — Т. 1. — С. 74–76.
4. Brill R.J., Goldstein B. Pediatric sepsis definition: past, present, and future // Pediatr. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 6. — P. 6–8.
5. 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. — Vol. 26. — P. 664–672.
6. Gramm H.J., Hannemann L., Reinhart K., Lode H. Sepsis: a conception in change. Possibilities and limitations of diagnosis based on clinical criteria // Dutch. Med. Wochenschr. — 1995. — Vol. 120. — P. 498–502.
7. Meisner M. Procalcitonin. A new innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. — Stuttgart: Georg. Tieme. Verlag, 2000. — P. 196.
8. Pollack M.M., Patel K.M., Ruttiman U.E. PRISM III: An updated pediatric risk mortality score // Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 24. — P. 743–752.