УДК 616.94-022.7-002.3-053.2-078:57.083

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ У ДЕТЕЙ

[1]Гиматдинова Е.В., [1]Хайруллина Р.М., [2]Гарипова М.И., [2]Сотникова Ю.М., [2]Веселов С.Ю.

[1]ГУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, e-mail: Gimatdinova-75@mail.ru;
[2]Башкирский государственный университет, Уфа

Проанализированы результаты определения прокальцитонина и С-реактивного белка у детей с бактериальной инфекцией различной тяжести и воспалительными процессами небактериальной природы. Установлено, что концентрация прокальцитонина, но не С-реактивного белка в крови коррелирует с тяжестью воспалительного процесса. Продемонстрирована более высокая чувствительность и специфичность прокальцитонинового теста по сравнению с тестом на С-реактивный белок при диагностике сепсиса и тяжелых бактериальных инфекций.

Ключевые слова: прокальцитонин, С-реактивный белок, биомаркер, диагностика бактериальной инфекции, сепсис

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC OPPORTUNITIES OF PROCALCITONIN AND C-REACTIVE PROTEIN IN DIFFERENT INFECTIOUS AND INFLAMATORY PROSESS WITH CHILDREN

[1]Gimatdinova E.V., [1]Hayrullina R.M., [2]Garipova M.I., [2]Sotnikova U.M., [2]Veselov S.U.

[1]Republic Pediatric Clinical Hospital, Ufa, e-mail: Gimatdinova-75@mail.ru;
[2]Bashkir State University, Ufa

The results of estimation of procalcetonin and C-reactive protein in blood of children with bacterial infection of different hardness have been analyzed. It is shown that the concentration of procalcetonin, but not that of C-reactive protein in blood correlates with the hardness of inflammation. Higher sensitivity and specificity of procalcetonin test was demonstrated in comparison with that of C-reactive protein for sepsis and severe bacterial infections.

Keywords: procalcitonin, C-reactive pronein, biomarker, diagnosis of bacterial infection, sepsis

Тяжелые бактериальные инфекции и бактериальный сепсис остаются одной из самых актуальных проблем современной медицины. Стабильно высокая летальность и неуклонная тенденция к росту заболеваемости достаточно часто обусловлены отсроченной постановкой диагноза и соответственно несвоевременным началом лечения [1, 2]. Такие «классические» маркеры воспаления, как количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, лейкоцитарный индекс интоксикации, СОЭ, имеют низкую специфичность и оперативность. В связи с этим проблема своевременной и достоверной диагностики стоит достаточно остро [8].

Одной из новых методик в диагностике тяжелых бактериальных инфекций и бактериального сепсиса является определение в крови больных прокальцитонина (ПКТ), концентрация которого значительно повышается при тяжелых бактериальных инфекциях и, как отмечают исследователи, коррелирует со степенью тяжести течения процесса [5]. В течение длительного времени в качестве биомаркера для диагностики сепсиса широко используется С-реактивный белок (СРБ) [9]. Однако до настоящего времени существуют разногласия относительно критической концентрации СРБ, на которую следует ориентироваться при диагностике тяжелых бактериальных инфекций. Также широко обсуждается диагностическая ценность определения белков острой фазы воспаления, в том числе и ПКТ [10].

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение эффективности тестов на ПКТ и СРБ для дифференциальной диагностики тяжелой бактериальной и локальной бактериальной инфекции средней тяжести, а также воспалительных процессов небактериальной природы у детей.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе иммунологической лаборатории с отделением клинической иммунологии РДКБ г. Уфы. В исследование включены 89 больных, в возрасте от 2 дней жизни до 13 лет, которые на основании клинических симптомов и лабораторных данных были разделены на 4 нозологические группы:

Группа 1 – $n = 35$ – вирусная инфекция (преимущественно ОРЗ), хронические воспалительные заболевания неинфекционной природы;

Группа 2 – $n = 29$ – локальные бактериальные гнойно-воспалительные очаги средней степени тяжести без системных проявлений (пневмония, отит, бронхит, синусит);

Группа 3 – $n = 14$ – тяжелая бактериальная инфекция (остеомиелит, деструктивная пневмония, перитонит, мастоидит);

Группа 4 – $n = 17$ – бактериальный сепсис.

Диагноз септического процесса устанавливали при наличии системного воспалительного ответа в сочетании с инфекционным очагом. В качестве клинико-лабораторных критериев, характеризующих течение системной воспалительной реакции, использовали синдром системной воспалительной реакции (ССВР) (пользовались классификацией ACCP/SCCM Consensus Conference, Chicago 1991).

Исследования крови на ПКТ и СРБ проводили как до начала антибактериальной терапии, так и в день смены антибиотика. Содержание прокальцитонина в плазме больных определяли иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Ciba-Corning MagicR Lite II, Bayer с использованием диагностического набора «Прокальцитонин-ЛюмиТест®» производства компании «БРАМС АГ», Германия. Уровень СРБ исследовали методом латекс-агглютинации с помощью набора реагентов «Ольвекс Диагностикум», Россия.

Статистическая обработка данных производилась при помощи программы Statistica 6.0. Для определения достоверности различий между группами использовали тест Манна-Уитни (U test). Вывод о достоверности различия показателей делали при $p < 0,05$. С целью расчета оптимальных показателей чувствительности и специфичности строили ROC-кривые (Receiver operating characteristic curves) по точкам, соответствующим чувствительности и специфичности методов при различных отсекающих значениях концентраций биомаркеров. Уравнение регрессии полученных кривых получали с использованием программы Excel с последующим интегрированием (вычислением площади под кривыми – AUC) в программе Mathcad фирмы Mathsoft. Для оценки диагностической информативности лабораторных тестов рассчитывали диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), положительную (ППЗ) и отрицательную прогностическую значимость (ОПЗ) результатов.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что самое высокое среднее значение ПКТ – 7,63 нг/мл и максимальная концентрация ПКТ – 136,67 нг/мл установлены у септических больных (4 группа) (табл. 1). Подавление активности бактериальной инфекции сопровождается снижением средней концентрации прокальцитонина в сыворотке от 1,34 нг/мл в третьей группе до 0,60 нг/мл в группе с локальными бактериальными гнойно-воспалительными очагами средней степени тяжести. Самое низкое среднее значение ПКТ 0,28 нг/мл было выявлено у пациентов с вирусной инфекцией и хроническими воспалительными заболеваниями неинфекционной природы. Различия во всех исследуемых группах были статистически достоверными ($p < 0,05$).

Таблица 1

Средний уровень (медиана) и размах колебаний значений ПКТ и СРБ у детей в зависимости от характера инфекции*

Маркеры инфекции	Группа 1 (ПКТ n = 35) (СРБ n = 16)	Группа 2 (ПКТ n = 29) (СРБ n = 21)	Группа 3 (ПКТ n = 14) (СРБ n = 15)	Группа 4 (ПКТ n = 17) (СРБ n = 11)
ПКТ (нг/мл)	0,28[a]	0,60[b]	1,34[c]	7,63[d]
Пределы значений	(0,08–1,83)	(0,10–4,29)	(1,0–15,93)	(1,07–136,67)
СРБ (мг/л)	6[a]	6[a]	50[a]	75[b]
Пределы значений	(6–108)	(6–90)	(6–84)	(6–168)

Примечание. * Величины, достоверно различающиеся между собой ($p < 0,05$), обозначены разными буквами.

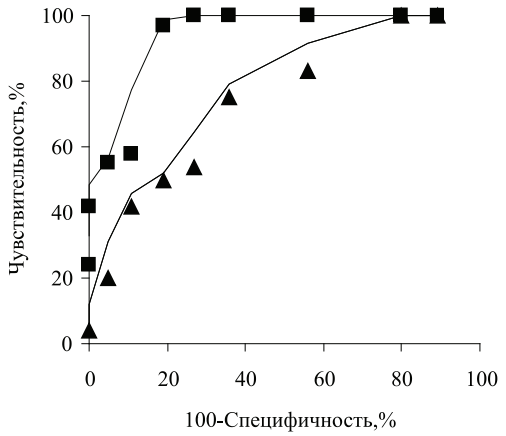
Сходные результаты были получены и другими исследователями для взрослых пациентов [6]. Правда, группа больных с бактериемией имела более высокий показатель средней величины ПКТ по сравнению с четвертой группой наших пациентов. По-видимому, это не связано с возрастом, так как установлено, что концентрация ПКТ у больных с воспалительными процессами от него не зависит [4].

Проведенными ранее исследованиями показано, что концентрация прокальцитонина увеличивается незначительно при локализованных инфекциях без системных проявлений [3]. Это положение подтверждается и результатами нашей работы, так как сопоставление показателей прокальцитонина в плазме крови выявило статистически значимые различия между всеми исследованными группами.

При анализе уровня СРБ у детей было установлено, что наиболее высокие концентрации белка острой фазы воспаления наблюдались при бактериальном сепсисе и достоверных различий между первой, второй и третьей группами больных не установлено. Полученные нами результаты сопоставимы с выводами других авторов о том, что С-реактивный белок многократно увеличивается при воспалениях различной природы и локализации [7].

Следующим этапом исследований было определение дифференциальной диагностической значимости ПКТ и СРБ при тяжелых бактериальных и локальных бактериальных инфекциях средней тяжести, а также воспалительных процессах, не связанных с бактериальной инфекцией.

На рисунке представлены зависимости чувствительности и специфичности для теста на прокальцитонин и на СРБ.



ROC-кривые чувствительности и специфичности прокальцитонинового теста (■) и теста на СРБ (▲)

При применении ROC (Receiver Operator Characteristic) – анализа показателей чувствительности и специфичности теста на прокальцитонин и построения характеристической кривой выявлена хорошая прогностическая способность данной модели (согласно экспертной шкале для значений AUC), по сравнению со второй (теста на СРБ). Площадь под кривой (AUC) составила 0,95 для теста на ПКТ и 0,79 для теста на СРБ.

Оптимальные значения порога отсечения, чувствительности и специфичности для обоих тестов, вычисленные по ROC-кривой, а также расчетные ППЗ и ОПЗ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Диагностическая ценность повышения ПКТ и СРБ в отношении сепсиса и тяжелой бактериальной инфекции у детей

Маркер	ДЧ, %	ДС, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
ПКТ > 1 нг/мл	97	81	71	98
СРБ > 10 мг/л	83	70	65	87

Как видно из табл. 2, при пороге отсечения 1 нг/мл тест на ПКТ с высокой степенью чувствительности (97%) и приемлемой специфичностью (81%) позволяет проводить дифференциальную диагностику сепсиса и тяжелых бактериальных инфекций с локальными бактериальными инфекциями средней тяжести и воспалительными процессами небактериальной природы. Тест на СРБ показал меньшую чувствительность и специфичность – 83 и 70% соответственно. Положительное и отрицательное прогностические значения, которыми являются показатели вероятности наличия или отсутствия заболевания, также оказались более высокими для прокальцитонина. Значение ОПЗ 98% при определении прогормона позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать отсутствие генерализованной бактериальной инфекции при уровне ПКТ < 1нг/мл и будет способствовать, по нашему мнению, ограничению неоправданного применения антибиотиков, которое приводит к сенсибилизации организма, снижению иммунитета и формированию резистентных штаммов бактерий.

Заключение

Таким образом, обнаружена достоверная связь между тяжестью воспалительного процесса у детей и уровнем прокальцитонина в крови, что позволяет применять его для эффективной лабораторной диагностики тяжелой бактериальной инфекции и септических состояний, а также прогнозировать их вероятность. Определение С-реактивного белка в этом смысле имеет меньшую диагностическую ценность. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования теста на прокальцитонин в педиатрической практике.

Список литературы

1. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Соколовская Ю.В. Объединенные диагностические критерии сепсиса у новорожденных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – №4: 5-6. – С. 113–115.

2. Баранов А.А. Руководство по педиатрии (том Неонатология) / под ред. АА. Баранова. – М.: 2007. – 600 с.

3. Клиническое применение прокальцитонина для диагностики и мониторинга сепсиса: Руководство BRAHM. – 2004. – 24 с.

4. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count / J. Casado-Flores, A. Blanco-Quirós, J. Asensio, E. Arranz, J.A. Garrote, M. Nieto // Pediatr Crit Care Med. – 2003. – P. 190–195.

5. Murdoch. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count / M. Hatherill, S. Tibby, K. Sykes, C. Turner, A. Ian // Arch Dis Child. – 1999. – Vol. 81. – P. 417–421.

6. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever / M.H. Kim, G. Lim, S.Y. Kang, W.I. Lee, J.T. Suh, H.J. Lee // Yonsei Medical Journal. – 2011. – Vol. 52, №2. – P. 276–281.

7. C-Reactive Protein Levels Correlate With Mortality and Organ Failure in Critically Ill Patients / V. Lopes-Ferreira, M. Hosam Soliman, C. Melot, M.A. Suzana Lobo, R.M. Francisco Lobo, Daliana Peres Bota, Flavio // CHEST. – 2003. – Vol. 123, №6. – P. 2043–2049.

8. Mullera B., Kenneth L. Becker. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis // Swiss med wkly. – 2001. – Vol. 131. – P. 595–602.

9. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study / P. Povoa, L. Coelho, E. Almeida, A. Fernandes, R. Mealha, P. Moreira, H. Sabino // Critical Care. – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. 1–8.

10. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis / L. Simon, F. Gauvin, K. Devendra Amre, P. Saint-Louis, J. Lacroix // Clinical Infectious Diseases. – 2004. – P. 206–217.

Рецензенты:

Мавлютов Т.Р., д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа;

Гатияятуллин Р.Ф., д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 20.06.2011.