

УДК: 616.94-053.2/5-008-07-08-037.72

Ячник І.М.

Прокальцитонін для діагностики сепсису та його ускладнень у дітейНаціональна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика
makropen@bigmir.net

Резюме. Незважаючи на використання нових принципів і методів лікування, багато років сепсис та тяжкі інфекції залишаються однією з найактуальніших проблем медицини у зв'язку з неухильною тенденцією до зростання кількості хворих і стабільно високої летальності. В останні роки багато дослідників вказують на високу діагностичну значимість визначення в крові рівня прокальцитоніну як одного з новітніх біомаркерів синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) при бактеріальній інфекції.

Мета дослідження: рання діагностика септичних ускладнень у дітей на основі лабораторних досліджень і вивчення рівня прокальцитоніну.

Матеріал та методи дослідження. Прокальцитонін визначався кількісним методом на імуноферментному аналізаторі COBAS 411 е фірми ROCHE (Швейцарія) із використанням набору «Прокальцитонін» цієї ж фірми. Прокальцитонін досліджували у 146 пацієнтів. При цьому у 92 з них був встановлений діагноз «Сепсис» відповідно до Міжнародних критеріїв 2005 р. У 54 дітей встановлений діагноз ССЗВ.

Результати. Концентрація прокальцитоніну була підвищеною у 75,0% дітей і залишалася в нормі у 25,0% пацієнтів із 92 дітей із сепсисом. Нормальний рівень маркера, незважаючи на виставлений діагноз сепсису, свідчить про неабсолютну діагностичну цінність показника для визначення сепсису у дітей. При ССЗВ концентрація прокальцитоніну була підвищеною в 87,1% і нормальною – у 12,9% із 54 досліджених хворих.

Висновки. Таким чином, підвищення концентрації прокальцитоніну в крові із чутливістю 17,1% і специфічністю 82,8% свідчить на користь сепсису.

Крім того, у роботі вперше визначена концентрація прокальцитоніну у дітей за тяжкого перебігу сепсису, який характеризується дисфункцією органів і систем. Відповідно до отриманих результатів для цього характерна концентрація не нижче 12,81 нг/мл із чутливістю 23,9% та специфічністю 76%.

Ключові слова: прокальцитонін, сепсис, синдром системної запальної відповіді, тяжкий сепсис.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Незважаючи на використання нових принципів і методів лікування, багато років сепсис та тяжкі інфекції залишаються однією з найактуальніших проблем медицини у зв'язку з неухильною тенденцією до зростання кількості хворих і стабільно високої летальності. Одна з основних проблем, яку доводиться вирішувати лікарям палат інтенсивної терапії, полягає у необхідності діагностики сепсису на ранньому етапі.

Прямі ознаки та ступінь запальної реакції можуть бути оцінені за рівнем С-реактивного протеїну (СРП), результатами визначення прокальцитоніну, кількісного визначення різних цитокінів, імуноглобулінів, маркерів запалення.

Наявні в арсеналі додаткові методи діагностики, такі як визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації, швидкості осідання еритроцитів, концентрації СРП, також мають безліч недоліків, починаючи з низької специфічності і закінчуючи великим латентним періодом з моменту стимуляції до досягнення діагностично значущих концентрацій. Simon L. та співавтори констатували, що діагностична цінність прокальцитоніну вища за СРП [1-3]. Все це змусило продовжити пошуки та впровадження в клінічну практику точних методів лабораторної діагностики системного запалення, більш надійних маркерів для розпізнавання синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ).

В останні роки багато дослідників вказують на високу діагностичну значимість визначення в крові рівня прокальцитоніну як одного з новітніх біомаркерів ССЗВ при бактеріальній інфекції. Мета-аналізи та системні огляди щодо діагностичної цінності прокальцитоніну для диферен-

ціальної діагностики сепсису також були виконані для узагальнення отриманих даних при вивченні їх у дітей [4, 5]. Концентрація прокальцитоніну підвищується протягом 2-4 год після контакту організму з інфектом із досягненням піку приблизно за 14 год [11]. Значна роль прокальцитонін-орієнтованої антибактеріальної терапії узагальнена щонайменше у п'яти об'ємних системних оглядах і мета-аналізах [6-10].

Прокальцитонін є пептидом, попередником гормону кальцитоніну, що пов'язаний з кальцієвим гомеостазом. Прокальцитонін має молекулярну масу 12,795 кДа, складається з 116 амінокислот і продукується парафолікулярними клітинами (С-клітини) щитоподібної залози та нейроендокринними клітинами легенів і кишківника. Структура прокальцитоніну записана в геномі, в так званому сімействі генів прокальцитоніну, що складається з 4 генів, які розташовані в короткому плечі 11 і 12 хромосом. При трансляції синтезується препрокальцитонін, який налічує 141 амінокислотний залишок з молекулярною масою 15,466 кДа. Надалі в ендоплазматичному ретикулумі парафолікулярних клітин щитоподібної залози від нього відщеплюється 25 амінокислотних залишків і утворюється власне прокальцитонін, який потім в нормі розпадається за допомогою специфічних ферментів на N-кінцевий фрагмент, кальцитонін і катакальцин – пептид, який потім також є регулятором рівня кальцію.

Мета дослідження: рання діагностика септичних ускладнень у дітей на основі лабораторних досліджень і вивчення рівня прокальцитоніну.

Матеріал і методи дослідження

Прокальцитонін визначався кількісним методом на імуноферментному аналізаторі COBAS 411 е фірми ROCHE (Швейцарія) з використанням набору «Прокальцитонін» цієї ж фірми.

Прокальцитонін досліджували у 146 пацієнтів. При цьому у 92 з них був встановлений діагноз «Сепсис» відповідно до Міжнародних критеріїв 2005 р. У 54 дітей встановлений діагноз ССЗВ. У цю групу були включені діти хірургічного профілю, обстежені протягом раннього післяопераційного періоду – 3-5 діб – після планових хірургічних втручань без інфекційних ускладнень. Таким чином, це були пацієнти із ССЗВ, але без сепсису. Такий дизайн був необхідний для визначення діагностичної цінності прокальцитоніну при встановленні діагнозу «Сепсис» у дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення діагностичної ефективності прокальцитоніну використовувалася максимальна зафіксована у досліджених пацієнтів концентрація маркера. Відповідно до проведених досліджень у дітей із сепсисом вона в середньому становила 13,49±1,5 нг/мл, із ССЗВ – 6,89±2,1 нг/мл ($p < 0,05$).

Концентрація прокальцитоніну була підвищеною у 69 дітей (75,0%) і залишалася в нормі у 23 пацієнтів (25,0%) із 92 дітей із сепсисом. Нормальний рівень маркера, незважаючи на виставлений діагноз сепсису, свідчить про неабсолютну діагностичну цінність показника для визначення сепсису у дітей. При ССЗВ концентрація прокальцитоніну була підвищеною в 47 (87,1%) і нормальною – у 7 (12,9%) із 54 досліджених хворих (табл. 1). Це дозволяє розрахувати чутливість і специфічність підвищення концентрації прокальцитоніну для встановлення діагнозу сепсису: чутливість становила 79,4%, специфічність – 55,5%.

Концентрація прокальцитоніну у хворих із сепсисом була майже в 2 рази вище, ніж в групі із ССЗВ. Розрахунок специ-

Таблиця 1. Частота виявлення підвищеної та нормальної концентрації прокальцитоніну у дітей із сепсисом і ССЗВ та розрахунок чутливості та специфічності

Результат визначення концентрації СРП	Частота визначення результату у дітей		Всього	Чутливість та специфічність
	із сепсисом (n = 92)	із ССЗВ (n = 54)		
Більше норми	69	47	116	Чутливість=79,4% Специфічність=55,5%
В нормі	23	7	30	
Всього	92	54	146	

фічності та чутливості не для концентрації маркеру понад норми, а саме для рівня 13,5 нг/мл наведений в таблиці 2.

Таким чином, підвищення концентрації прокальцитоніну в крові із чутливістю 17,1% і специфічністю 82,8% свідчить на користь сепсису. Допустивши відносну норму маркеру 13,5 нг/мл (для спрощення можна прийняти 13 нг/мл), специфічність прокальцитоніну для диференційної діагностики сепсису від ССЗВ можна підвищити до 82,8% за рахунок зменшення чутливості до 17,1%.

Ми провели визначення діагностичної цінності для визначення перебігу сепсису із дисфункцією органів. Відповідно до міжнародних критеріїв до категорії “тяжкий сепсис” відносяться хворі на сепсис із дисфункцією органів і систем. Таким чином, вилученням із загальної групи хворих на сепсис пацієнтів із тяжким сепсисом і визначення в них рівня прокальцитоніну може дати можливість визначити ту концентрацію, яка характерна саме для пацієнтів із дисфункцією органів.

Із загальної когорти 92 хворих на сепсис його тяжкий варіант перебігу був констатований в 31 випадках. Середня концентрація максимальної величини маркеру у пацієнтів із тяжким перебігом була вищою у порівнянні із хворими із сепсисом. Вона склала 12,81±0,3 нг/мл у пацієнтів із тяжким сепсисом, 10,88±0,4 нг/мл – із сепсисом (p>0,05). Розрахунок чутливості та специфічності відповідної концентрації, яка саме характерна для діагностики органної дисфункції у хворих на сепсис, що відповідає темі статті, поданий в таблиці 3.

Висновки

Таким чином, підвищення концентрації прокальцитоніну в крові із чутливістю 17,1% і специфічністю 82,8% свідчить на користь сепсису.

Крім того, у роботі вперше визначена концентрація прокальцитоніну у дітей за тяжкого перебігу сепсису, який характеризується дисфункцією органів і систем. Відповідно до отриманих результатів для цього характерна концентрація не нижче 12,81 нг/мл із чутливістю 23,9% та специфічністю 76%.

Перспективи подальших досліджень

При інтенсивній терапії сепсису у дітей виявлено, що

Таблиця 3. Чутливість та специфічність концентрації прокальцитоніну для диференційної діагностики сепсису та тяжкого сепсису, який характеризується дисфункцією органів і систем

Результат визначення концентрації прокальцитоніну	Частота визначення результату у дітей		Всього	Чутливість та специфічність
	із тяжким сепсисом (n = 31)	із сепсисом (n = 61)		
Концентрація понад 12,81 нг/мл	5	17	22	Чутливість=23,9% Специфічність = 76%
Концентрація 12,81 мг/л і нижче	26	44	70	
Всього	31	61	92	

Таблиця 2. Чутливість та специфічність концентрації прокальцитоніну 13,5 нг/мл і вище для диференційної діагностики сепсису та ССЗВ

Результат визначення концентрації прокальцитоніну	Частота визначення результату у дітей		Всього	Чутливість та специфічність
	із сепсисом (n = 92)	із ССЗВ (n = 54)		
Концентрація понад 13,5 нг/мл	22	3	22	Чутливість=17,1% Специфічність=82,8%
Концентрація 13,5 мг/л і нижче	70	51	70	
Всього	92	54	92	

для попередження прогресування інфекційного процесу і розвитку недостатності органів і систем важливою є не тільки абсолютна концентрація прокальцитоніну, а позитивна динаміка під час реалізації прокальцитонін-орієнтованої антибактеріальної терапії. В майбутньому це дасть можливість проводити зміну, підсилення або відміну антимікробних засобів. Завдяки прокальцитоніновому тесту можна здійснювати диференційну діагностику між бактеріальною та грибковою інфекціями. Крім того, визначення прокальцитоніну зменшить кількість часу на діагностику і матеріальних витрат на перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії.

Література

1. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis // L. Simon, F. Gauvin, D.K. Amre [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2004. – V. 39. – P. 206–217.
2. Tang B.M. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis / B.M. Tang, G.D. Eslick, A.S. Craig, A.S. McLean // Lancet Infect. Dis. – 2007. – V. 7. – P. 210–217.
3. Wacker C. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis / Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schattmann P. // Lancet Infect. Dis. – 2013. – V. 13. – P. 426–435.
4. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care / Thompson M., Van den Bruel A., Verbakel J. [et al.] // Health Technol. Assess. – 2012. – V. 16. – P. 1–100.
5. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis/ Yo C.H., Hsieh P.S., Lee S.H. [et al.] // Ann. Emerg. Med. – 2012. – V. 60. – P. 591–600.
6. Agarwal R. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review / Agarwal R., Schwartz D.N. // Clin. Infect. Dis. – 2011. – V. 53. – P. 379–387.
7. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients /Matthaiou D.K., Ntani G., Kontogiorgi M. [et al.] // Intensive Care Med. – 2012. – V. 38. – P. 940–949.
8. Heyland D.K. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation / Heyland D.K., Johnson A.P., Reynolds S.C., Muscedere J. // Crit. Care Med. – 2011. – V. 39. – P. 1792–1799.
9. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Kopterides P., Siempos I.I., Tsangaris I. [et al.] // Crit. Care Med. – 2010. – V. 38. – P. 2229–2241.
10. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis / Soni N.J., Samson D.J., Galaydick J.L. [et al.] // J. Hosp. Med. – 2013. – V. 8. – P. 530–540.
11. Are there new approaches for diagnosis, therapy guidance and outcome prediction of sepsis? / Kojic D., Siegler B.H., Uhle F. [et al.] // World. J. Exp. Med. – 2015. – V. 20. – P. 50–63.

Ячник І.Н.

Прокальцитонин для диагностики сепсиса и его осложнений у детей

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика

Резюме. Несмотря на использование новых принципов и методов лечения, многие годы сепсис и тяжелые инфекции остаются одной из самых актуальных проблем медицины в связи с неуклонной тенденцией к росту числа больных и стабильно высокой летальности. В последние годы многие исследователи указывают на высокую диагностическую значимость определения в крови уровня прокальцитонина как одного из новейших биомаркеров синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) при бактериальной инфекции.

Цель исследования: ранняя диагностика септических осложнений у детей на основе лабораторных исследований и изучения уровня прокальцитонина.

Материал и методы исследования. Прокальцитонин определялся количественным методом на иммуноферментном анализаторе COBAS 411 e фирмы ROCHE (Швейцария) с использованием набора «Прокальцитонин» этой же фирмы. Прокальцитонин исследовали в 146 пациентов. При этом у 92 из них был установлен диагноз «сепсис» в соответствии с Международными критериями (2005). У 54 детей установлен диагноз ССВО.

Результаты. Концентрация прокальцитонина была повышенной в 75,0% детей и оставалась в норме у 25,0% пациентов из 92 детей с сепсисом. Нормальный уровень маркера, несмотря на выставленный диагноз сепсиса, свидетельствует о не абсолютной диагностической ценности показателя для определения сепсиса у детей. При ССВО концентрация прокальцитонина была повышенной у 87,1% и нормальной - у 12,9% из 54 исследованных больных.

Выводы. Таким образом, повышение концентрации прокальцитонина в крови с чувствительностью 17,1% и специфичностью 82,8% свидетельствует в пользу сепсиса.

Кроме того, в работе впервые определена концентрация прокальцитонина у детей с тяжелым течением сепсиса, который характеризуется дисфункцией органов и систем. Согласно полученным результатам, для этого характерна концентрация не ниже 12,81 нг/мл с чувствительностью 23,9% и специфичностью 76%.

Ключевые слова. Прокальцитонин, сепсис, синдром

системного воспалительного ответа, тяжелый сепсис.

I.M. Yachnyk

Procalcitonin for Sepsis Diagnosis and its Complications in Children

The P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Abstract. Despite the use of new principles and methods of treatment, sepsis and severe infections have remained one of the most urgent problems of medicine for many years due to the constant increase in the number of patients and persistently high mortality. In recent years, many researchers have indicated the high diagnostic significance of determining procalcitonin levels in blood as one of the modern biomarkers of Systemic Inflammation Response Syndrome (SIRS) in case of bacterial infection.

The objective of the research involved early diagnosis of septic complications in children based on laboratory research and procalcitonin levels study.

Material and methods. Procalcitonin was defined by quantitative method using enzyme-linked immunosorbent analyzer COBAS 411 e (ROCHE, Switzerland) with the use of "Procalcitonin" set of the same company. Procalcitonin was studied in 146 patients. 92 of them were diagnosed with "Sepsis" according to international standards in 2005. 54 children were diagnosed with SIRS.

Results. Procalcitonin concentration was increased in 75.0% of children and remained normal in 25.0% of 92 children with sepsis. The normal level of the marker, despite the diagnosis of sepsis, showed conditional diagnostic value of indicator for sepsis determining in children. In case of SIRS procalcitonin concentration was increased in 87.1% of patients and normal in 12.9% of the 54 examined patients.

Conclusions. Thus, increase in the procalcitonin concentration in the blood with a sensitivity of 17.1% and a specificity of 82.8% confirmed sepsis.

In addition, procalcitonin concentration was defined for the first time in children with severe sepsis characterized by dysfunction of organs and systems. According to the obtained results concentration was not lower than 12.81 ng / mL with a sensitivity of 23.9% and a specificity of 76%.

Keywords: Procalcitonin; sepsis; systemic inflammation response syndrome; severe sepsis.

Надійшла 09.10.2015 року.