

МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ — В ПРАКТИКУ

© Коллектив авторов, 2006

Г.А. Лыскина, И.А. Дронов, Г.В. Тугаринова, Т.М. Фоменко

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА КРОВИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

В статье представлены данные литературы, а также собственные результаты авторов по использованию определения уровня прокальцитонина (ПКТ) в педиатрии. Определение уровня ПКТ — новый лабораторный метод исследования, призванный помочь в дифференциальной диагностике причины системной воспалительной реакции. Для измерения уровня ПКТ широко используют два метода: количественный люминометрический тест BRAHMS PCT LIA и иммунохроматографический полуколичественный экспресс-тест BRAHMS PCT-Q. Повышение уровня ПКТ крови — ценный диагностический маркер тяжелой бактериальной инфекции у детей. Определение уровня ПКТ дает возможность уточнить тяжесть и прогноз бактериальной инфекции, контролировать эффективность противoinфекционной терапии и может быть полезно для диагностического поиска причины синдрома системного воспалительного ответа. По диагностической точности в отношении бактериальных инфекций повышение уровня ПКТ превосходит другие лабораторные маркеры, такие как повышение С-реактивного белка и лейкоцитоз.

The article presents literature data and proper data of authors about usage of procalcitonin (PCT) level determination in pediatrics. Determination of PCT level is new laboratory method, which can assist in differential diagnosis of systemic inflammatory reaction genesis. Two methods are usually used for PCT determination: quantitative luminometric test BRAHMS PCT LIA and immunochromatographic semiquantitative express-test BRAHMS PCT-Q. Increased serum PCT is valuable diagnostic marker of severe bacterial infection in children. Determination of PCT level gives a possibility to specify severity and prognosis of bacterial infection, to control efficacy of antibacterial therapy and also can be helpful for diagnostic search of systemic inflammatory response origin. Diagnostic value of increased PCT level is higher than value of other laboratory markers, such as increased CRP and hyperleukocytosis in peripheral blood.

Врач-педиатр любой специализации в своей практике сталкивается с инфекционной патологией. Однако выявить инфекцию, особенно на ранних стадиях, когда она еще не обрела характерные клинические признаки, бывает не просто. По данным анамнеза, результатам осмотра, рутинных лабораторных и инструментальных методов обследования не всегда удается быстро и однозначно ответить на вопрос о генезе лихорадки у ребенка (особенно раннего возраста), о причине ухудшения статуса больного с соматической патологией, о природе тяжелого состояния новорожденного. Также существенной проблемой является определение этиологии инфекционного процесса: микробиологические методы не позволяют определить природу инфекции на ранних этапах, серологические анализы нередко обладают низкой специфичностью, вирусологические методы имеют небольшое распространение и высокую стоимость.

Вышесказанное является основанием для постоянного поиска новых маркеров инфекционных заболеваний. Одним из наиболее значимых лабораторных методов диагностики инфекции, появившихся в арсенале практических врачей в последние годы, безусловно, является определение уровня прокальцитонина (ПКТ) сыворотки крови.

Прокальцитонин: общие сведения, методы измерения, возрастные особенности

ПКТ — полипептид, состоящий из 116 аминокислот. В обычных условиях ПКТ расщепляется на три молекулы: кальцитонин и катакальцин (гормоны, регулирующие фосфорно-кальциевый обмен в организме человека), а также, так называемый, М-концевой пептид. При этом сам ПКТ не обладает гормональной активностью. У здоровых людей ПКТ в плазме либо не определяется, либо его концентра-

ция составляет 0,05—0,1 нг/мл, тогда как значения более 0,5 нг/мл обычно интерпретируется как патологические. Продуцируется ПКТ в различных органах — щитовидной железе, печени, легких, а также в лейкоцитах — под влиянием провоспалительных стимуляторов [1, 2].

При тяжелой бактериальной или грибковой инфекции, а также тяжелой паразитарной инвазии происходит резкое увеличение выработки ПКТ без повышения уровня кальцитонина. В то же время при вирусных и нетяжелых бактериальных инфекциях, большинстве онкологических, аутоиммунных и аллергических заболеваниях уровень ПКТ обычно не изменяется или повышается незначительно. Установлена высокая корреляция повышения ПКТ с выраженностью воспалительной реакции. Уровень ПКТ выше 2 нг/мл с высокой вероятностью свидетельствует о тяжелой бактериальной или грибковой инфекции, а концентрация более 10 нг/мл наблюдается почти исключительно у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком [1, 2].

ПКТ может быть повышен и без инфекционных осложнений: в ранний период после множественной травмы, тяжелого ожога или обширной операции, у пациентов с кардиогенным шоком или другими выраженными нарушениями гемодинамики, а также на фоне терапии средствами, вызывающими высвобождение провоспалительных цитокинов (например, моноклональными антителами). Однако в этих случаях возврат уровня ПКТ к нормальным значениям происходит, как правило, быстро [1].

Измерение уровня ПКТ может быть проведено несколькими методами, все они разработаны немецкой компанией BRAHMS. Для точного количественного определения уровня ПКТ чаще всего применяют тест BRAHMS PCT LIA (ранее называвшийся LUMitest PCT), проводящийся при помощи неавтоматического люминометра. Для данного метода используют два типа моноклональных антител к разным участкам ПКТ: одни имеют люминесцентную метку, другие — фиксированы на стенке пробирки. Молекулы ПКТ из сыворотки связываются с обоими антителами, в результате чего люминесцентная метка фиксируется на поверхности пробирки. После окончания реакции (через 60—75 мин) из пробирки удаляют оставшиеся свободными антитела и добавляют реагент, индуцирующий люминесцентный сигнал, который регистрируется на люминометре. Затем, по стандартной кривой рассчитывают концентрацию ПКТ, которая прямо пропорциональна интенсивности полученного сигнала. Общая длительность выполнения данного теста составляет около 2 ч.

Достоинства данного метода:

- количественное измерение в широком диапазоне — от 0,1 до 500 нг/мл и более;
- низкая погрешность (менее 0,1 нг/мл);
- возможность объективно оценивать динамику уровня ПКТ.

Недостатки данного метода:

- необходимость в специальном оборудовании и расходных материалах;
- необходимость квалифицированного персонала;
- ограничение использования теста при urgentных ситуациях в связи с длительностью исследования (около 2 ч).

Для быстрого определения уровня ПКТ сыворотки крови используют иммунохроматографический полуколичественный экспресс-тест BRAHMS PCT-Q. Тест представляет собой плашку с лункой для сыворотки крови пациента и окошко с двумя полосками — опытной и контрольной (рис. 1). В тесте используют два типа антител: моноклональные антитела, конъюгированные с коллоидным золотом, — «трейсер» и поликлональные антитела — «твердая фаза». Сыворотка (200 мкл) помещается в лунку с помощью прилагающейся пипетки, и молекулы ПКТ образуют с «трейсером» комплекс антиген-антитело. Этот комплекс диффундирует в зону опытной полоски, где связывается с «твердой фазой». При концентрации 0,5 нг/мл и более опытная полоска принимает красный цвет, при этом интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации ПКТ. Сравнение окраски опытной полоски с референсным рядом указывает на 4 возможных варианта значений: до 0,5 нг/мл, от 0,5 до 2 нг/мл, от 2 до 10 нг/мл, 10 нг/мл и более. Не связавшийся «трейсер» диффундирует в зону контрольной полоски, окрашивая ее в красный цвет, — таким образом проверяется работоспособность теста [2].

Достоинства экспресс-теста:

- простота в использовании;
- отсутствие необходимости в оборудовании и расходных материалах;

- длительность исследования 30 мин.

В связи с этим тест позиционируется как метод диагностики у постели больного.

Недостатки экспресс-теста:

- только 4 варианта значений результата;
- невозможность точно отслеживать динамику уровня ПКТ;

- относительно высокая стоимость — около 20 долларов США.

Поскольку оценка результата данного метода исследования проводится визуально, то не исключается субъективная ошибка в его прочтении. Необходимо отметить, что, по данным литературы, результаты экспресс-теста не всегда совпадают с результатами более точных методов. Korczowski В. и соавт. [3] сравнили результаты экспресс-теста с количественным измерением ПКТ (192 образца сыворотки): только в 67,7% случаев результаты двух методов исследования совпадали, в 29,2% случаев значения количественного исследования попадали в соседние интервалы полуколичественного теста, а в 3,1% случаев значения, полученные количественным методом, существенно отличались от результатов экспресс-теста. В то же время, по данным Fernandez Lopez А. и соавт. [4], обследовавших 445 детей,

точная корреляция результатов экспресс-теста с количественным измерением уровня ПКТ наблюдалась в 85,2% случаев. В последние годы разработаны количественные автоматические методы измерения ПКТ, однако они еще не получили широкого распространения [1].

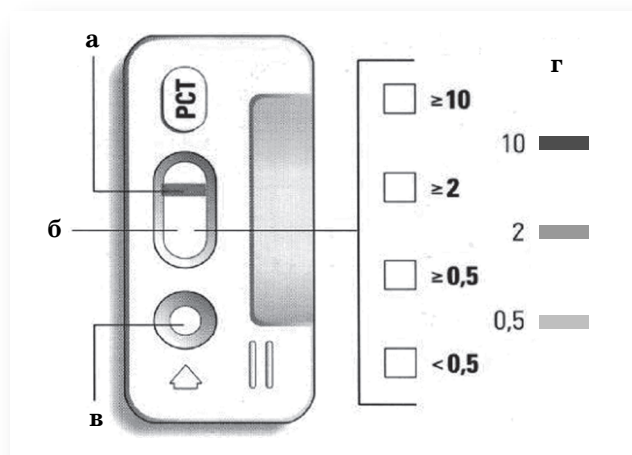


Рис. 1. Определение ПКТ при помощи экспресс-теста BRAHMS PCT-Q.*
* по данным [2], а — контрольная полоска, б — опытная полоска, в — лунка для сыворотки, г — референсный ряд (нг/мл).

Принципиальный вопрос для педиатров — это возрастные особенности концентрации ПКТ. На сегодняшний день установлена лишь одна такая особенность — физиологическое повышение ПКТ у детей первых 2 суток жизни. С 3-го дня жизни контрольные значения ПКТ крови у детей совпадают с показателями у взрослых [1]. Так, в исследовании, проведенном Chiesa C. и соавт. [5], был определен уровень ПКТ в динамике у 83 здоровых новорожденных в первые 48 ч жизни (рис. 2): верхняя граница в первые 6 ч жизни в 95% случаев составляла 2 нг/мл, затем уровень ПКТ повышался, и в 18—30 ч жизни верхняя граница ПКТ достигала 21 нг/мл, а к 42—48 ч жизни уровень ПКТ опускался до начальных показателей.

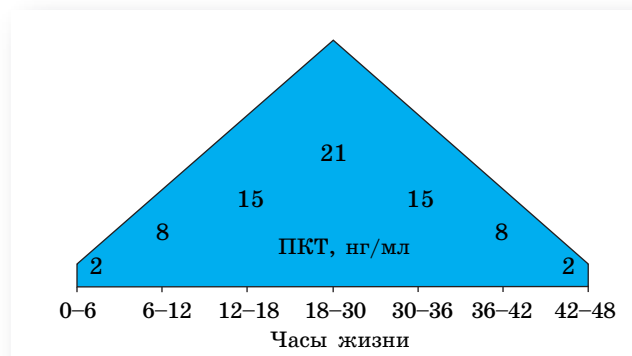


Рис. 2. Динамика верхней границы концентрации ПКТ в крови у 95% здоровых новорожденных в первые 48 ч жизни.*
* по данным [5].

Использование определение уровня прокальцитонина для диагностики инфекций у новорожденных

Анатомо-физиологические особенности в период новорожденности предрасполагают к нетипичному течению инфекционных заболеваний, что может затруднять их своевременную диагностику. В то же время, незрелость противoinфекционного иммунитета способствует частому возникновению, тяжело-му течению и быстрой генерализации инфекции. В связи с этим большую актуальность имеет ранняя диагностика инфекций у новорожденных, и результаты исследований указывают на высокую ценность повышения уровня ПКТ, как маркера тяжелых бактериальных инфекций.

Chiesa C. и соавт. [5], помимо здоровых новорожденных, обследовали 120 детей первых 2 дней жизни, находившихся в отделении интенсивной терапии, в том числе 28 больных сепсисом. Для детей в возрасте до 48 ч чувствительность повышения ПКТ в отношении диагностики раннего неонатального сепсиса составила 92,6%, а специфичность — 97,5%. Также этими авторами были обследованы 115 новорожденных старше 3 дней, находившихся в стационаре: у 23 детей с системными инфекциями (19 случаев сепсиса, 3 — некротизирующего энтероколита и 1 — системного кандидоза) уровень ПКТ составлял от 2 до 249,1 нг/мл ($m=41,9 \pm 14,3$ нг/мл). В то же время у 92 больных без инфекций уровень ПКТ был ниже 1 нг/мл. Таким образом, чувствительность и специфичность повышения уровня ПКТ более 1—2 нг/мл в отношении системных инфекций у новорожденных старше 3 дней были максимальными — 100%.

Monneret G. и соавт. [6] определяли ПКТ и С-реактивный белок (СРБ) крови у новорожденных разного возраста. У 25 детей с пренатальной бактериальной инфекцией в 1-й день жизни были значительно повышены как средний уровень ПКТ (162 ± 32 нг/мл), так и уровень СРБ ($84,7 \pm 12,4$ мг/л), тогда как у 32 новорожденных без признаков инфекции уровень ПКТ был достоверно ниже ($3,82 \pm 0,7$ нг/мл), а уровень СРБ у всех детей был в пределах нормы. Важно отметить, что уже через 5 дней на фоне антибактериальной терапии средний уровень ПКТ у больных с пренатальной инфекцией снизился в 81 раз ($2 \pm 0,6$ нг/мл), тогда как СРБ — только в 5,5 раз ($15,6 \pm 5$ мг/л). У 14 новорожденных с постнатальной инфекцией (на 4—28-й день жизни) также наблюдалось существенное повышение в крови уровней ПКТ (75 ± 24 нг/мл) и СРБ (66 ± 15 мг/л), тогда как у 17 детей этого же возраста значения ПКТ и СРБ были в пределах нормы (до 0,5 нг/мл и до 10 мг/л соответственно).

Очень интересными являются исследования J. Janota и соавт. [7], поскольку они касаются недоношенных детей, родившихся с очень низкой массой тела (ОНМТ) — менее 1500 г. Авторы установили, что уровень ПКТ крови существенно зависит от раз-

вития в интранатальный период хориоамнионита (рис. 3), однако, если в 1-й день жизни показатели у всех новорожденных практически не отличались, то уже к 3-му дню средний уровень ПКТ у 8 больных с хориоамнионитом был в 2,7 раза выше, чем у 29 детей без хориоамнионита — 6,96 против 2,54 нг/мл. На фоне антибактериальной терапии уровень ПКТ у недоношенных детей с хориоамнионитом быстро снижался и уже к 7-му дню жизни составлял менее 2 нг/мл. Также в этом исследовании была установлена ценность повышения уровня ПКТ, как маркера неонатального сепсиса у недоношенных детей с ОНМТ: чувствительность и специфичность составили по 75% при пороговом значении 2 нг/мл. Причем по чувствительности повышение уровня ПКТ существенно превосходило другие маркеры сепсиса — отношение незрелых клеток к общему числу нейтрофилов и повышение уровня СРБ крови (50% и 25% соответственно), несколько уступая этим показателям по специфичности (85% и 90% соответственно). Авторы считают, что причиной меньшей специфичности повышения ПКТ является то, что у всех недоношенных детей с ОНМТ уровень ПКТ в течение 1-й недели жизни был, как правило, выше 1 нг/мл (в отличие от доношенных новорожденных, у которых показатель нормализуется к 3-му дню), что на сегодняшний день не имеет однозначного объяснения.

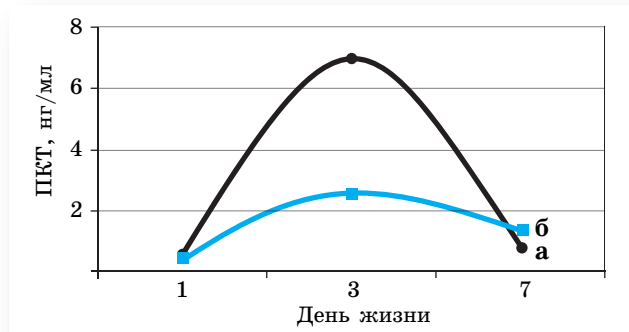


Рис. 3. Динамика среднего уровня ПКТ у недоношенных с очень низкой массой тела при рождении с хориоамнионитом в первые 7 дней жизни. а — хориоамнионит есть, б — хориоамнионита нет.

Необходимо отметить, что, по данным Enguix A. и соавт. [8], ценность повышения уровня ПКТ для диагностики сепсиса у новорожденных меньше, чем у детей более старшего возраста. Авторы обследовали 20 новорожденных (старше 3 дней жизни) с сепсисом и 26 — без сепсиса, а также 32 ребенка более старшего возраста (2—12 лет) с сепсисом и 38 — без сепсиса. У новорожденных чувствительность маркера составила 98,6%, а специфичность — 88,9% (при оптимальном пороговом значении 6,1 нг/мл), тогда как у более старших детей значение чувствительности и специфичности были по 100% (при оптимальном пороговом значении 8,1 нг/мл). В то же время

ценность повышения уровней СРБ и сывороточного амилоида в качестве лабораторных признаков сепсиса существенно не отличалась у новорожденных и у более старших детей, при этом оба эти маркера по точности уступали повышению уровня ПКТ в обеих возрастных группах.

Определение уровня прокальцитонина для диагностики и мониторинга тяжелых бактериальных инфекций у детей

Повышение уровня ПКТ является наиболее ценным лабораторным маркером для диагностики сепсиса и определения его тяжести. Кроме того, мониторинг уровня ПКТ крови позволяет контролировать динамику и прогнозировать исход септического процесса, а также оценивать эффективность проводимой терапии [1]. Также установлена высокая диагностическая ценность повышения уровня ПКТ и при других тяжелых бактериальных и грибковых инфекциях [2].

Результаты первого клинического исследования ПКТ, как маркера инфекции, были представлены Assicot M. и соавт. в 1993 г. [9]. Эта работа была посвящена ценности повышения уровня ПКТ для выявления тяжелых бактериальных инфекций у детей. Авторы определяли уровень ПКТ у детей с первых дней жизни до 12 лет: у 19 больных с тяжелыми бактериальными инфекциями (сепсис, менингит, пневмония и др.) уровень ПКТ составлял от 6 до 53 нг/мл, тогда как у 18 из 21 (86%) ребенка с вирусными инфекциями и всех 11 детей с локальными бактериальными инфекциями или бактериальной колонизацией уровень ПКТ не превышал 1,5 нг/мл. У 21 ребенка без инфекций уровень ПКТ никогда не превышал 0,1 нг/мл. Также было установлено, что уровень ПКТ быстро снижается на фоне адекватной антибактериальной терапии.

Проведенные исследования указывают, что повышение уровня ПКТ является наиболее надежным лабораторным признаком тяжелой бактериальной инфекции у детей раннего возраста. Galetto-Lacour A. и соавт. [10] обследовали 99 детей в возрасте от 7 дней до 3 лет, которые были госпитализированы в детскую клинику Женевского университета с лихорадкой выше 38 °С неясного генеза. Авторы определяли ценность таких лабораторных маркеров анализа крови, как повышение уровня ПКТ, повышение уровня СРБ, повышение уровня интерлейкина 6 (ИЛ6) и лейкоцитоз, для выявления связи лихорадки с тяжелой бактериальной инфекцией (сепсис, менингит, пневмония, пиелонефрит, остеомиелит). По чувствительности в отношении тяжелых бактериальных инфекций повышение уровня ПКТ (более 0,5 нг/мл) существенно превосходило другие маркеры, немного уступая по специфичности повышению СРБ и ИЛ6 (табл. 1). По положительному прогностическому значению (ППЗ) в отношении тяжелых бактериальных инфекций повышение уровня ПКТ превосходило все другие маркеры,

Таблица 1

**Диагностическая ценность различных лабораторных маркеров
в отношении тяжелой бактериальной инфекции у детей раннего
возраста с лихорадкой***

Маркер инфекции	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
Повышение ПКТ > 0,5 нг/мл	93	74	96	60
Повышение СРБ > 40 мг/л	79	79	90	61
Повышение ИЛ6 > 100 пг/л	36	80	77	38
Лейкоцитоз > 15 · 10 ⁹ /л	52	74	78	45

* по данным [10].

а по отрицательному прогностическому значению (ОПЗ) превосходило повышение ИЛ6 и лейкоцитоз.

Fernandez Lopez A. и соавт. [11] обследовали 4 группы по 25 детей до 3 лет: с инвазивной бактериальной инфекцией (сепсис, менингит, пневмония, пиелонефрит, артрит, остеомиелит), локализованной бактериальной инфекцией, вирусной инфекцией и без инфекционных заболеваний. Средний уровень ПКТ в 1-й группе был значительно выше (14,45 нг/мл), чем в трех остальных (менее 0,5 нг/мл). Средний уровень СРБ также был максимальным у детей с инвазивными бактериальными инфекциями, но отличия между группами были менее существенны (рис. 4). Диагностическая ценность повышения уровня ПКТ (при оптимальном пороговом значении 0,4 нг/мл), как маркера инвазивной бактериальной инфекции, была выше, чем у повышения уровня СРБ — чувствительность 95,5% против 75%, а специфичность 86,4% против 81,8%. Очень важно, что в первые 12 ч инфекционного заболевания диагностическая ценность повышения уровня ПКТ еще больше превосходит ценность повышения уровня СРБ [11]. Несколько меньшая ценность повышения уров-

ня ПКТ была показана в работе Thayuil S. и соавт. [12], которые обследовали 72 ребенка в возрасте до 3 лет с инфекционными заболеваниями. Наиболее высокий уровень ПКТ был в группе из 8 детей с тяжелыми инфекциями (сепсис, менингит, пневмония, пиелонефрит) — 3,09 нг/мл (диапазон значений 0,25—25,4 нг/мл). Существенно меньший средний уровень ПКТ был у больных с нетяжелыми бактериальными и вирусными инфекциями — 0,64 и 0,43 нг/мл соответственно. При пороговом значении 0,5 нг/мл чувствительность повышения уровня ПКТ составила 87,5%, но специфичность — всего 50%. При пороговом значении 2 нг/мл специфичность маркера повышалась до 85,5%, но чувствительность снижалась до 50%. Диагностическая ценность в отношении тяжелых бактериальных инфекций повышения уровня СРБ (более 50 мг/л) была практически аналогичной, а лейкоцитоза (более 15 · 10⁹/л) — существенно ниже. По данным исследователей, высокий положительный коэффициент вероятности (10,6 к 1) тяжелого бактериального процесса у ребенка до 3 лет с инфекцией генерировала только комбинация — повышение ПКТ (выше 2 нг/мл), повышение СРБ и лейкоцитоз.

Ряд исследований посвящен использованию определения уровня ПКТ для диагностики, оценки тяжести и прогнозирования исхода септических процессов у детей. Hatherill M. и соавт. [13] обследовали 175 госпитализированных детей: 132 больных с различными инфекциями и 43 — с тяжелыми неинфекционными состояниями. У больных с септическим шоком средний уровень ПКТ был существенно выше, чем у больных с менингитом и другими бактериальными инфекциями, вирусными инфекциями и неинфекционной патологией (рис. 5). При этом диагностическая ценность повышения уровня ПКТ в отношении септического шока (чувствительность 83%, специфичность 92%, ППЗ 90%, ОПЗ 87%, при оптимальном пороговом значении 20 нг/мл) несколько превосходила ценность повышения уровня СРБ (чувствительность 76%, специфичность 80%, ППЗ 76%, ОПЗ 80%) и значительно — лейкоцитоза.

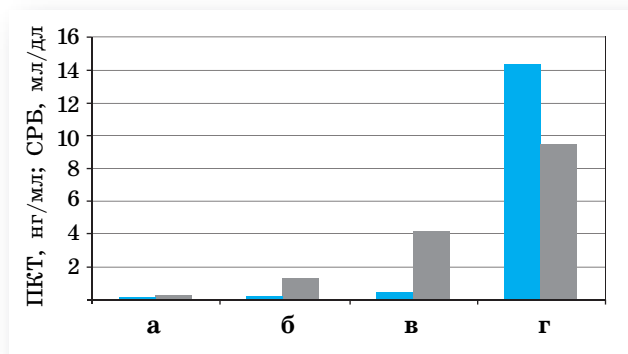


Рис. 4. Средний уровень ПКТ и СРБ у детей раннего возраста в зависимости от характера инфекции.*
* по данным [11], 1-й столбик — ПКТ, 2-й столбик — СРБ, а — контрольная группа, б — вирусная инфекция, в — локальная бактериальная инфекция, г — инвазивная бактериальная инфекция.

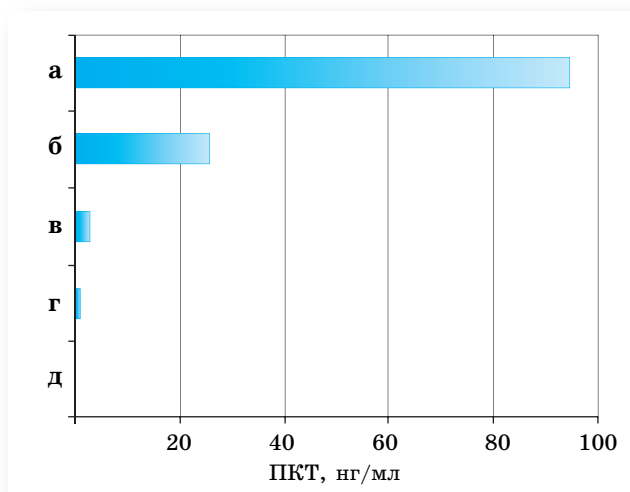


Рис. 5. Средний уровень ПКТ и СРБ у детей в зависимости от характера инфекции.*

* по данным [13], а — септический шок, б — менингит, в — локальная бактериальная инфекция, г — вирусная инфекция, д — контрольная группа.

Casado-Flores J. и соавт. [14] обследовали 80 больных в возрасте от 1 мес до 16 лет, находившихся в отделении интенсивной терапии с диагнозом сепсис. Уровень ПКТ был повышен во всех случаях и составлял от 1 до 722 нг/мл. При этом средний уровень ПКТ был достоверно выше у умерших впоследствии больных (49,6 нг/мл), у больных с септическим шоком (39,1 нг/мл) и у больных с синдромом полиорганной недостаточности (67,7 нг/мл). В работе также установлено, что уровень ПКТ более точно отражает тяжесть и динамику септического процесса, чем уровень СРБ и лейкоцитоз. Интересными представляются результаты работы Nan Y.Y. и соавт. [15], которые обследовали 78 детей с генерализованной инфекцией различной этиологии. Авторы подтверждают, что у умерших впоследствии больных и больных с персистирующим синдромом полиорганной недостаточности уровень ПКТ был достоверно выше, однако это касается только случаев верифицированного бактериального сепсиса. В то же время, когда заболевание было обусловлено грибковым или вирусным возбудителем, уровень ПКТ существенно не зависел от тяжести и исхода болезни. Кроме того, в этой работе было установлено, что при грибковом сепсисе средний уровень ПКТ повышается существенно позже, чем при бактериальном, а при вирусной генерализованной инфекции остается в пределах нормы (менее 0,5 нг/мл).

Определение уровня ПКТ может быть использовано для диагностики и оценки тяжести сепсиса у больных с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Sauer M. и соавт. [16] обследовали 48 детей и подростков после трансплантации костного мозга, у 25 из которых развился сепсис. У больных определяли диагностическую ценность повышения уровня ПКТ, СРБ и бактериального эндотоксина для диагностики и оценки тяжести септического процес-

са. Все три показателя при сепсисе были существенно повышены. В отношении сепсиса повышение уровня ПКТ (более 1 нг/мл) имело бóльшую специфичность, чем повышение уровня СРБ (более 5 мг/дл) и эндотоксина (1 ед/сл) — 87% против 41% и 30% соответственно. Однако чувствительность повышения уровня ПКТ была невысокой, уступая по этому показателю повышению уровня СРБ и эндотоксина — 56% против 100% и 90% соответственно. Важно отметить, что повышение уровня ПКТ существенно коррелировало с тяжестью септического процесса в отличие от уровня СРБ и эндотоксина (рис. 6).

Установлено, что динамика уровня ПКТ отражает прогноз тяжелого септического процесса. Natherill M. и соавт. [17] определяли уровень ПКТ, интерлейкина 10 (ИЛ10) и фактора некроза опухоли (ФНО) у 75 детей различного возраста с септическим шоком. Было установлено, что все три маркера существенно выше у погибших больных, чем у выживших: ПКТ составлял 273 нг/мл против 82 нг/мл, ИЛ10 — 534 пг/мл против 62 пг/мл, ФНО — 480 пг/мл против 76 пг/мл. Изучение динамики ПКТ у 39 детей выявило, что из 16 больных, у которых уровень показателя не снизился через сутки от начала лечения, умерли 7 (44%), тогда как из 23 больных, у которых уровень ПКТ снизился, умерли только 2 (9%).

В научной литературе последних лет ряд исследований посвящен диагностике и оценке тяжести менингококковой инфекции — менингококкемии и менингита. Carrol E.D. и соавт. [18] обследовали 108 детей (преимущественно раннего возраста) с лихорадкой и сыпью: у 64 больных с менингококковой инфекцией средний уровень ПКТ был значительно выше — 38,85 нг/мл, чем у 44 больных с другими сыпными инфекциями — 0,27 нг/мл. В отношении менингококковой инфекции повышение уровня ПКТ (при оптимальном пороговом значении 2 нг/мл) имело чувствительность 94%, специфичность 93%,

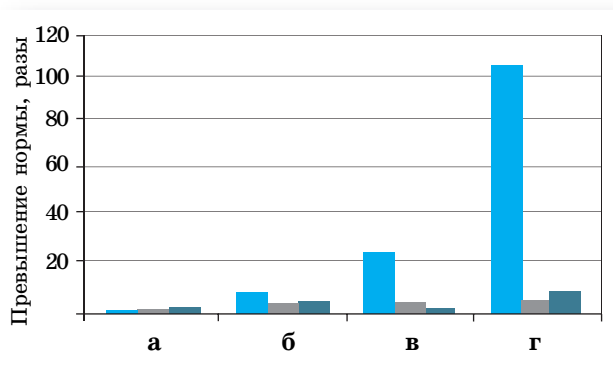


Рис. 6. Средний уровень ПКТ, СРБ и бактериального эндотоксина в зависимости от тяжести сепсиса у больных после трансплантации костного мозга.*

* по данным [16], а — сепсиса нет, б — сепсис, в — тяжелый сепсис, г — септический шок; превышение нормы: ПКТ > 1 нг/мл, СРБ > 50 мг/л, эндотоксин > 0,1 ед/мл.

ППЗ 95% и ОПЗ 91%. При этом, диагностическая ценность повышения уровня СРБ была несколько ниже (чувствительность 81%, специфичность 89%, ППЗ 91% и ОПЗ 76%), а лейкоцитоза — значительно ниже (чувствительность 69%, специфичность 67%, ППЗ 77% и ОПЗ 56%). Lere Jimenez J.A. и соавт. [19] провели обследование 36 детей с лихорадкой и сыпью в эндемичном по менингококковой инфекции районе. У всех 7 детей с менингококковой инфекцией уровень ПКТ по результатам экспресс-теста был выше 10 нг/мл (чувствительность 100% при специфичности 96,6%), а уровень СРБ — 50 мг/л (чувствительность 100% при специфичности 86,2%). Авторы считают, что нормальный уровень ПКТ (менее 0,5 нг/мл) и/или СРБ (менее 50 мг/л) практически исключают менингококковую инфекцию у детей с лихорадкой и сыпью.

Так же как и при септических процессах другой этиологии, уровень ПКТ позволяет оценить тяжесть и прогноз менингококкемии. Van der Kaay D.C. и соавт. [20] определяли уровни ПКТ и других показателей у 64 детей с менингококкемией, в том числе у 55 больных с развитием септического шока (в 13 случаях с летальным исходом). В группе больных с менингококкемией без шока уровень ПКТ составил 64,4 нг/мл (диапазон значений 20,6—283,7 нг/мл), в группе выживших больных с шоком — 256,4 нг/мл (диапазон 5,7—672,3 нг/мл) и в группе умерших больных с шоком — 413,4 нг/мл (диапазон 55—646,4 нг/мл). Необходимо отметить, что показатели, такие как лактат и ФНО, также были в большей степени повышены у умерших больных с шоком, чем у выживших, тогда как другие воспалительные маркеры, такие как лейкоцитоз, СРБ, ИЛ6 и ИЛ10, в группе умерших больных имели меньший уровень, чем в группе выживших. Схожие результаты были получены Leclerc F. и соавт. [21], обследовавшими 35 детей с менингококковым септическим шоком, — у выживших больных уровень ПКТ составил 73 нг/мл (диапазон 15—210 нг/мл), тогда как у умерших — 277 нг/мл (208—606 нг/мл). В то же время уровень СРБ был несколько меньше у умерших больных, чем у выживших. Кроме того, Carrol E.D. и соавт. [22], наблюдавшие 94 ребенка с менингококкемией, установили, что повышение уровня ПКТ не только является важным маркером развития септического шока (чувствительность 90,5%, специфичность 75,3%, ППЗ 51,3%, ОПЗ 96,5% при оптимальном пороговом значении 43 нг/мл), но и напрямую коррелирует с такими показателями, как необходимость в искусственной вентиляции легких и пребывание больного в стационаре более 10 дней. В то же время такие показатели, как повышение СРБ и лактата, имели меньшую ценность.

В завершении данного раздела хотелось бы отметить противоречивые сведения, касающиеся определения уровня ПКТ, при аппендиците. Так, Vlab E. и соавт. [23] обследовали более 1100 детей от 2 до 15 лет с «острым животом». Ни у одного из 233

детей с острым аппендицитом (в том числе с флегмонозным и гангренозным) уровень ПКТ не превышал 0,5 нг/мл, хотя средние значения у детей с аппендицитом и были несколько выше, чем у больных с другими причинами «острого живота» (0,21—0,29 нг/мл в зависимости от тяжести аппендицита против 0,16 нг/мл). При этом у 87,1% больных с флегмонозным аппендицитом наблюдался лейкоцитоз, а у 67% — отмечалось повышение СРБ. В то же время другие исследователи, наблюдавшие 202 [24] и 70 [25] детей с аппендицитом, описывают повышение уровня ПКТ (более 0,5 нг/мл) у большинства больных с гангренозной и перфоративной формами аппендицита. Эти авторы не рассматривают повышение ПКТ в качестве лабораторного маркера острого аппендицита у детей, но считают целесообразным его определение для уточнения тяжести процесса.

Определение уровня прокальцитонина для выявления инфекционных осложнений при тяжелых заболеваниях и оперативных вмешательствах у детей

Одно из основных направлений использования определения уровня ПКТ в педиатрии — выявление инфекции при тяжелой неинфекционной патологии.

Актуальным является вопрос об использовании ПКТ для диагностики инфекционных осложнений у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. С одной стороны, у этих больных очень часто наблюдается развитие тяжелых инфекций, а, с другой стороны, имеется большое количество возможных неинфекционных причин развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Кроме того, необходимо учитывать развитие у больных выраженной лейкопении, что может вести к снижению уровня ПКТ за счет невозможности его продукции в лейкоцитах.

Данные, представленные в литературе относительно ценности определения ПКТ у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, весьма противоречивы. Fleischhack G. и соавт. [26] определяли диагностическую ценность повышения уровня ПКТ для уточнения причины 376 фебрильных эпизодов у 120 детей, получавших интенсивную химиотерапию по поводу различных онкологических заболеваний (лейкоз, лимфома или солидная опухоль). В 208 случаях наблюдалась лихорадка неясной этиологии (ЛНЭ), в 96 — локализованная инфекция, в 26 — пневмония и в 46 — сепсис. В качестве контрольной группы были обследованы пациенты без лихорадки на фоне химиотерапии (31 ребенок) и больные с выявленными онкологическими заболеваниями до начала лечения (44 ребенка). Уровень ПКТ был достоверно выше в группе больных с подтвержденной инфекцией, чем у больных с ЛНЭ или из контрольной группы, хотя средние значения ни в одном случае не превышали 0,5 нг/мл (0,34 против 0,24 и 0,25 нг/мл соответственно). Наибольшее значение повышение уровня ПКТ име-

ло как маркер грамтрицательного сепсиса среди всех больных с лихорадкой — чувствительность 62,5%, а специфичность 82,5% (при оптимальном пороговом значении 0,5 нг/мл), при этом диагностическая ценность повышения СРБ была ниже — чувствительность 68,8% и специфичность 68,7%. Stryjewski G.R. и соавт. [27] обследовали 56 детей с различными онкологическими заболеваниями: у больных с сепсисом средний уровень ПКТ был достоверно выше, чем у больных без сепсиса — наибольшие различия наблюдались через 48 ч от появления признаков септического процесса, когда средний уровень составлял 10,5 нг/мл против 0,25 нг/мл соответственно. Также в группе больных с сепсисом наблюдалось значительное повышение ИЛ8. В отношении сепсиса чувствительность и специфичность повышения уровня ПКТ (выше 0,5 нг/мл) в сочетании с повышением ИЛ8 (выше 20 пг/мл) составили 90% и 94% соответственно, а ППЗ и ОПЗ — 79% и 92% соответственно.

Очень важные данные получили Ciaccio M. и соавт. [28], которые определяли уровень ПКТ посредством полуколичественного экспресс-теста у 53 детей с онкологическими заболеваниями (преимущественно с острым лейкозом): у 86,7% больных с бактериальными инфекциями, у 88,9% больных с вирусными инфекциями и у 80% больных без инфекций уровень ПКТ был повышен и находился в интервале от 0,5 до 2 нг/мл, еще у одного больного с рабдомиолизом на фоне микоплазменной инфекции уровень ПКТ был в интервале 2—10 нг/мл. Таким образом, было показано, что использование полуколичественного теста на ПКТ не позволяет решить вопрос о наличии инфекции и ее этиологии. Авторы предполагают, что в данной ситуации определенной диагностической ценностью могут обладать количественные методы исследования ПКТ, позволяющие точно определять концентрацию в интервале от 0,5 до 2 нг/мл.

Важно отметить, что уровень ПКТ повышается у детей, получавших лечение антителами против Т-лимфоцитов по поводу гематологических заболеваний и без инфекции, что снижает диагностическую ценность ПКТ как маркера сепсиса [29].

В ряде исследований показано, что определение уровня ПКТ может быть полезно при аутоиммунных заболеваниях у детей для дифференциальной диагностики между активностью основного процесса и инфекционным осложнением. Важными являются данные, полученные Korczowski B. и соавт. [30], которые обследовали 28 детей с различными аутоиммунными заболеваниями (ювенильный хронический артрит, воспалительные заболевания кишечника, гемолитическая анемия, системные заболевания соединительной ткани) с высокой активностью, но без признаков инфекции. Уровень ПКТ был повышен (более 0,5 нг/мл) только у 17,9% больных, причем максимальное значение составляло 2,4 нг/мл. В то же время уровень СРБ и СОЭ были повышены в большинстве случаев — у 85,7% и 92,9% больных соот-

ветственно. Авторы считают, что повышение уровня ПКТ у больных с аутоиммунными заболеваниями в большинстве случаев связано с развитием инфекции. Интересные данные получены Okada Y. и соавт. [31], которые провели сравнительное исследование уровня ПКТ у 25 детей с болезнью Kawasaki с его уровнем при других состояниях (17 больных с бактериальными инфекциями, 17 — с вирусными инфекциями, 10 — с различными ревматическими заболеваниями, а также 18 здоровых детей). При болезни Kawasaki средний уровень ПКТ был повышен ($2,3 \pm 3$ нг/мл), что практически совпадало со средним уровнем у детей с бактериальными инфекциями (рис. 7). Важно отметить, что у всех 4 детей с болезнью Kawasaki и формированием коронарных аневризм уровень ПКТ был выше 3 нг/мл (чувствительность 100%), тогда как у 19 из 21 больного без коронарных аневризм уровень ПКТ был ниже (специфичность 90%). В то же время у больных с вирусными инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, а также у здоровых детей средний уровень ПКТ не превышал 0,5 нг/мл. Авторы предполагают, что высокий уровень ПКТ у детей с болезнью Kawasaki может являться дополнительным аргументом в пользу инфекционной этиологии данного заболевания.

В нашей клинике имеется опыт использования прокальцитонинового экспресс-теста фирмы BRANMS для ранней диагностики инфекционных осложнений у детей с тяжелыми ревматическими заболеваниями [32]. Мы определяли уровень ПКТ у 12 детей в возрасте от 7 до 17 лет с системными заболеваниями соединительной ткани в первые дни появления признаков ССВО. У 8 детей уровень ПКТ оставался в пределах нормы (ниже 0,5 нг/мл), при этом у 7 из них по результатам динамического клинико-лабораторного обследования инфекционных осложнений

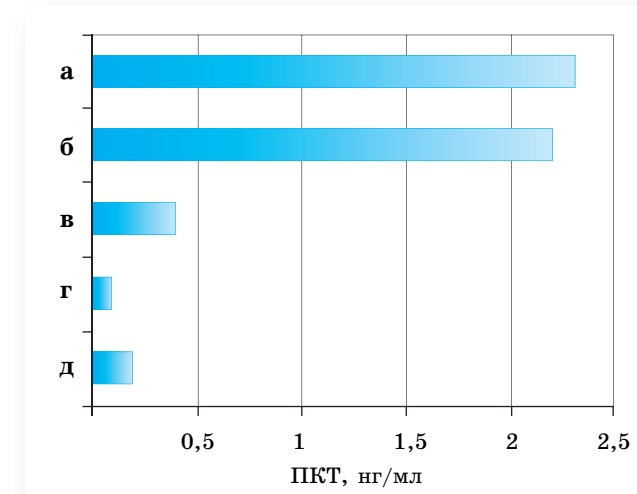


Рис. 7. Средний уровень ПКТ у детей с различной патологией.*

* по данным [31], а — болезнь Kawasaki, б — бактериальная инфекция, в — ревматические заболевания, г — вирусная инфекция, д — контрольная группа.

установлено не было, и только у одного больного выявили локализованный очаг бактериальной инфекции. У 4 больных уровень ПКТ был повышен: в 3 случаях он составлял 0,5—2 нг/мл и в одном случае — 2—10 нг/мл. У всех этих больных в последующем достоверно установили очаги бактериальной инфекции. По нашим данным, чувствительность повышения уровня ПКТ при бактериальных инфекциях у детей с ревматическими заболеваниями составила 80%, а специфичность — 100%.

Установлено, что повышение уровня ПКТ является наиболее ценным лабораторным признаком инфекции у детей, перенесших тяжелые оперативные вмешательства. Begghe M. и соавт. [33] изучали динамику уровня ПКТ, СРБ и ИЛ6 крови у 25 детей после операций на сердце с использованием экстракорпорального кровообращения. В раннем послеоперационном периоде у большинства больных повышались все 3 показателя (у 80% детей уровень ПКТ был выше 0,5 нг/мл). Однако, уже к 3-му дню после операции уровень ПКТ нормализовался у 83% больных. В то же время показатели СРБ и ИЛ6 даже через 5 дней после операции у большинства больных оставались повышенными. Авторы считают, что повышение уровня ПКТ — наиболее полезный лабораторный маркер для выявления инфекционных осложнений у детей после операций на сердце. По данным Бузурной Е.М. и соавт. [34], обследовавших 75 больных, повышение ПКТ (более 2 нг/мл) является наиболее надежным лабораторным показателем ранних септических осложнений у новорожденных, оперированных по поводу пороков внутриутробного развития желудочно-кишечного тракта. Чувствительность маркера составляет 94,1% на 1-й день и 96,9% на 5-й день после операции, а специфичность — 92,7% и 90,7% соответственно, причем у детей с тяжелым сепсисом уровень ПКТ, как правило, был выше 10 нг/мл. В то же время диагностическая ценность лейкоцитоза, лейкоцитарного индекса интоксикации, повышения уровня СРБ и молекул средней массы крови была значительно меньше. Применяя антибактериальную терапию с учетом результатов исследования уровня ПКТ, авторам удалось снизить летальность от послеоперационного сепсиса.

Определение уровня прокальцитонина для уточнения этиологии и локализации инфекции у детей

Большое количество исследований посвящены использованию определения уровня ПКТ крови для уточнения этиологии инфекционных заболеваний у детей. Эти работы основываются на том, что уровень ПКТ повышается при тяжелых бактериальных и грибковых инфекциях, тогда как при заболеваниях вирусной природы он, как правило, остается в пределах нормы. Кроме того, в ряде случаев, определение уровня ПКТ может быть полезно для уточнения локализации процесса при инфекционных заболеваниях, имеющих общие клинические признаки.

Fernandez Lopez A. и соавт. [4] представили результаты мультицентрового исследования диагностической ценности повышения уровня ПКТ для выявления бактериальной инфекции в детских отделениях интенсивной терапии. Всего было обследовано 445 детей разного возраста с лихорадкой. Наиболее высокие значения ПКТ отмечались у больных сепсисом и менингитом (рис. 8). Также повышенный уровень ПКТ (более 0,5 нг/мл) отмечался у всех детей с бактериальной пневмонией и у большинства с пиелонефритом. В то же время при бактериальных инфекциях ЛОР-органов уровень ПКТ был повышен менее чем в половине случаев, а при инфекциях нижних отделов мочевой системы и вирусных инфекциях, как правило, не превышал 0,5 нг/мл. В целом установлено, что повышение уровня ПКТ крови является важным показателем для дифференциальной диагностики между бактериальной и вирусной инфекцией: чувствительность в отношении бактериальных инфекций составила 65,5%, а специфичность — 94,3% (при оптимальном пороговом значении 0,53 нг/мл). Диагностическая точность СРБ в этой ситуации была достоверно ниже (чувствительность 63,5%, специфичность 84,2%). Более значительной была ценность повышения ПКТ для диагностики тяжелых бактериальных инфекций (сепсис, менингит, пневмония, пиелонефрит, остеомиелит): для количественного метода определения уровня ПКТ чувствительность в отношении тяжелых бактериальных инфекций составила 91,3%,

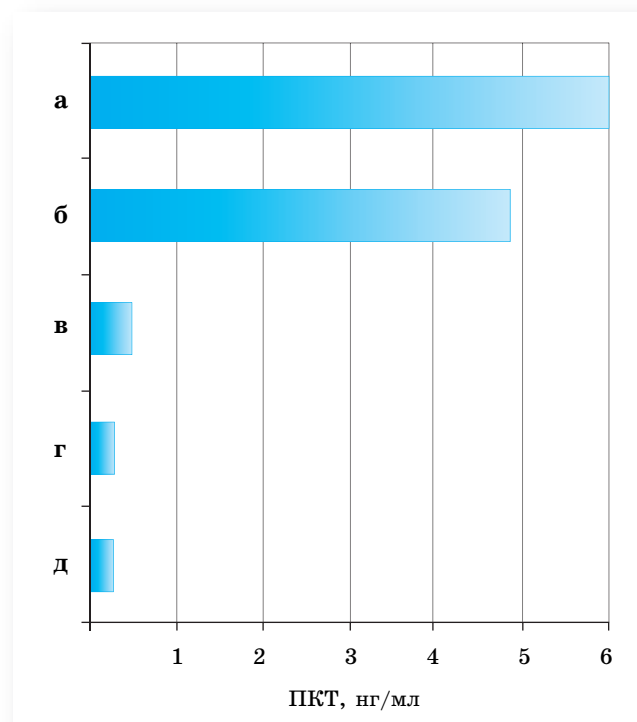


Рис. 8. Средний уровень ПКТ у детей с инфекциями различной локализации.*

* по данным [4], а — бактериальная пневмония, б — пиелонефрит, в — бактериальные инфекции ЛОР-органов, г — инфекции нижних мочевых путей, д — вирусные инфекции.

Таблица 2

Ценность различных лабораторных маркеров для дифференциальной диагностики бактериальной и вирусной инфекции у детей*

Маркер	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
Повышение ПКТ > 1 нг/мл для бактериальных инфекций	78	94	89	88
Повышение СРБ > 20 мг/л для бактериальных инфекций	85	73	65	89
Повышение ИЛ6 > 100 пг/мл для бактериальных инфекций	48	85	62	75
Повышение ИФН α > 0 ед/мл для вирусных инфекций	92	92	96	59

* по данным [35].

а специфичность — 93,5% (при оптимальном пороговом значении 0,59 нг/мл), а для полуколичественного экспресс-теста чувствительность составила 90,6%, а специфичность — 93,6% (положительным считалось значение > 0,5 нг/мл). Диагностическая точность повышения уровня СРБ в этой ситуации также была существенно ниже (чувствительность 78%, специфичность 75%).

Lorrot M. и соавт. [35] определяли уровни ПКТ, СРБ, ИЛ6 и интерферона α (ИФН α) у 436 детей с инфекционными заболеваниями. В группе из 53 больных сепсисом и/или бактериальный менингитом уровень ПКТ составил 41,3 нг/мл (диапазон 0,15—432,6 нг/мл), в группе из 109 больных с локальными бактериальными инфекциями — 3,9 нг/мл (диапазон 0,1—44 нг/мл) и в группе из 274 больных с вирусными инфекциями — 0,4 нг/мл (диапазон 0—5,2 нг/мл). Проведенный анализ показал, что повышение уровня ПКТ обладает большей ценностью, чем повышение уровня СРБ и ИЛ6, для диагностики бактериальных инфекций, но несколько уступает ценности выявления ИФН α для диагностики вирусных инфекций (табл. 2).

Важной проблемой является раннее выявление этиологии пневмонии у детей, так как это принципиально для решения вопроса о назначения антибактериальной терапии. В ряде исследований было показано, что определение уровня ПКТ может быть полезно для дифференциальной диагностики между бактериальной и вирусной пневмонией. Moulin F. и соавт. [36] обследовали 72 ребенка с внебольничной пневмонией. Наибольшее среднее значение ПКТ было у 10 больных с пневмококковой пневмонией и положительной гемокультурой, причем у всех этих детей уровень ПКТ превышал 2 нг/мл (рис. 9). Также ПКТ был значительно повышен в группе больных с бактериальной пневмонией (преимущественно пневмококковой), подтвержденной при исследовании мокроты. У детей с вирусной пневмонией, осложненной бактериальной инфекцией, или микоплазменной

пневмонией средний уровень ПКТ был повышен незначительно. В то же время в группе больных с вирусной пневмонией уровень ПКТ находился практически на верхней границе нормы, причем в большинстве случаев он был менее 1 нг/мл. В целом, для любой внебольничной бактериальной пневмонии чувствительность повышения ПКТ крови составила 86%, специфичность — 87,5%, ППЗ — 90,2% и ОПЗ — 80% (при оптимальном пороговом значении 1 нг/мл). Высокая ценность определения ПКТ для уточнения этиологии пневмонии у детей была подтверждена Hatzistilianou M. и соавт. [37], которые обследовали детей с внебольничной пневмонией. У 23 больных с типичной бактериальной пневмонией (чаще пневмококковой) уровень ПКТ всегда был

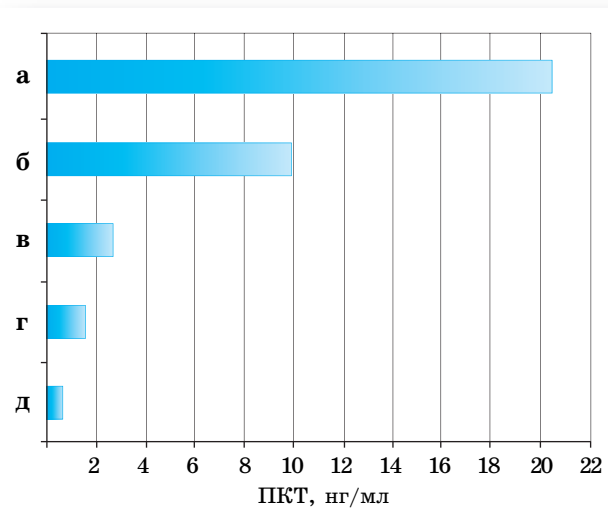


Рис. 9. Средний уровень ПКТ у детей с внебольничной пневмонией различной этиологии.*

* по данным [36], а — бактериальная пневмония с бактериемией, б — бактериальная пневмония без бактериемии, в — вирусно-бактериальная пневмония, г — микоплазменная пневмония, д — вирусная пневмония.

Таблица 3

Лабораторные показатели при бактериальном и вирусном менингите у детей*

Показатели	Бактериальный менингит	Вирусный менингит
ПКТ (кровь), нг/мл	4,8—335 (m=60,9)	0—1,7 (m=0,32)
СРБ (кровь), мг/л	28—351 (m=143,3)	1—48 (m=13,9)
ИЛ6 (кровь), пг/мл	78—3200 (m=1340,9)	0—450 (m=82,5)
Белок (ликвор), г/л	0,4—4,74 (m=2,2)	0,12—2,72 (m=0,57)
Лейкоциты (ликвор), кл/мкл	240—17500	20—3200

* по данным [41].

выше 0,5 нг/мл и в среднем составлял 18,22 нг/мл. В то же время у 50 детей с микоплазменной или вирусной этиологией пневмонии средний уровень ПКТ составлял 0,58 нг/мл. Чувствительность, специфичность и ППЗ повышения ПКТ выше 2 нг/мл в отношении типичных бактериальных пневмоний составили более 90%. Несколько меньшая диагностическая ценность повышения уровня ПКТ в отношении бактериальной пневмонии была установлена Тоikka P. и соавт. [38], которые обследовали 126 детей с внебольничной пневмонией. Средний уровень ПКТ у больных с бактериальной пневмонией различной этиологии был достоверно выше, чем у больных с вирусной пневмонией — 2,09 против 0,56 нг/мл. Чувствительность маркера составила 50%, а специфичность — 80% (при оптимальном пороговом значении 2 нг/мл). Необходимо отметить, что во всех трех работах диагностическая ценность повышения уровня СРБ, а также других маркеров бактериальной инфекции (лейкоцитоза, ИЛ6 или др.) в отношении бактериальных пневмоний была меньше, чем повышения уровня ПКТ.

Интересные результаты были получены Garcia-Zarza Martinez E. и соавт. [39], которые использовали экспресс-тест у 39 детей с пневмонией. Показано, что повышение уровня ПКТ более 0,5 нг/мл в отношении типичной бактериальной пневмонии обладает чувствительностью 80%, но специфичностью — только 56%. В то же время, если ПКТ повышен более 2,0 нг/мл, то специфичность повышается до 89%, однако чувствительность составляет лишь 60%. Следует отметить, что, по данным Korppi M. и соавт. [40], исследовавших сыворотку крови 190 детей с внебольничной пневмонией, повышение уровня ПКТ (более 0,5 нг/мл) не представляет большой ценности для дифференциальной диагностики между пневмококковой и вирусной пневмонией: чувствительность в отношении пневмококковой пневмонии составила всего 55%, а специфичность — 71%.

Литературные данные свидетельствуют, что повышение ПКТ является надежным лабораторным маркером бактериальной этиологии менингита у детей. Gendrel D. и соавт. [41] обследовали 74 ребенка с менингитом: 23 с бактериальным и 51 с вирусным. Установлено, что повышение уровня ПКТ крови более 2 нг/мл обладает 100% чувствительностью и специфичностью в отношении бактериальной этиологии менингита. В то же время прочие лабораторные показатели крови (СРБ и ИЛ6) и ликвора (белок и лейкоциты) не дают столь однозначного ответа об этиологии менингита (табл. 3). Похожие данные приводят Korczowski B. и соавт. [42], обследовавшие 15 детей с гнойным и 12 детей с асептическим менингитом. У 14 из 15 больных с гнойным менингитом уровень ПКТ был выше 0,5 нг/мл и в среднем составлял 28,2 нг/мл, тогда как ни у одного из больных с асептическим менингитом уровень ПКТ не превышал 0,3 нг/мл. Таким образом, в отношении гнойного менингита чувствительность повышения ПКТ (более 0,5 нг/мл) составила 93,3%, а специфичность — 100%. Taskin E. и соавт. [43] определяли уровень ПКТ сыворотки и цитокины ликвора (ИЛ6, ИЛ8 и ФНО) у 44 детей с менингитом. Уровень ПКТ был существенно выше в группе из 22 больных с бактериальным менингитом, чем в группе из 22 больных с вирусным менингитом — 75,8 против 0,3 нг/мл. Важно отметить, что на фоне терапии уровень ПКТ у больных с бактериальным менингитом уже через 2—3 суток снижался более чем в 2 раза — до 35,7 нг/мл. В то же время среди цитокинов ликвора только ФНО имел столь же статисти-

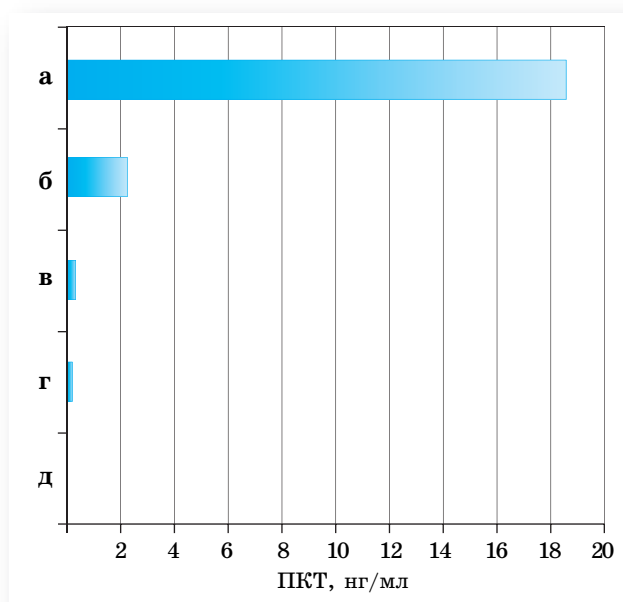


Рис. 10. Средний уровень ПКТ у детей с диареей различной этиологии.*

* по данным [44], а — диарея при системной бактериальной инфекции, б — бактериальный энтероколит, в — ротавирусная инфекция, г — воспалительные заболевания кишечника, д — контрольная группа.

Таблица 4

Диагностическая ценность повышения уровня ПКТ в отношении поражения почек при мочевой инфекции у детей

Источники литературы	Число больных	Средний уровень ПКТ при поражении почек, нг/мл	Средний уровень ПКТ без поражения почек, нг/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	Оптимальное пороговое значение ПКТ, нг/мл
[45]	80	5,37	0,38	70,3	82,6	—	—	0,6
[46]	54	использовался полуколичественный тест		74	85	89	64	0,5
[47]	64	3,41	0,13	94,1	89,7	85,7	97,6	0,5
[48]	77	1,16	0,312	92,3	61,9	32	97,5	1,0
[49]	100	4,48	0,44	83,3	93,6	93,7	83	0,8
[50]	42	5,4	0,4	100	87	86	100	0,5

чески значимые отличия в зависимости от этиологии менингита и также быстро снижался на фоне терапии у больных с бактериальным менингитом.

Интересные данные были получены Korczowski В. и Szybist W. [44], которые обследовали 129 детей с диареей. Уровень ПКТ всегда был повышен при диарее, ассоциированной с системной бактериальной инфекцией (сепсис или менингит) и в большинстве случаев был повышен у больных с бактериальным энтероколитом (рис. 10). В то же время у детей с ротавирусной инфекцией или неинфекционными воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит) уровень ПКТ, как правило, оставался в пределах нормы. У всех 30 здоровых детей из контрольной группы уровень ПКТ был в пределах нормы. В отношении диарей бактериальной природы чувствительность повышения ПКТ (более 0,5 нг/мл) составила 81%, специфичность — 89%, ППЗ — 91% и ОПЗ — 78%. Следует отметить, что повышение СРБ имело меньшую диагностическую ценность, поскольку этот показатель почти всегда был повышен при воспалительных заболеваниях кишечника.

Определенные сложности, особенно у детей раннего возраста, представляет выявление локализации инфекционно-воспалительного процесса мочевыводящих путей. Ряд научных работ посвящен определению уровня ПКТ для дифференциальной диагностики между пиелонефритом и инфекцией мочевых путей без поражения почек. Во всех исследованиях вовлечение почек в инфекционно-воспалительный процесс устанавливалось ретроспективно при проведении динамической скинтиграфии почек. Результаты всех встретившихся нам работ

[45—50] свидетельствовали в пользу высокой диагностической ценности повышения уровня ПКТ, как маркера поражения почек при мочевой инфекции у детей (табл. 4). Необходимо отметить, что во всех вышеуказанных работах [45—50] установлена существенно меньшая диагностическая точность повышения уровня СРБ в отношении вовлечения почек при инфекции мочевых путей. Кроме того, Leroy S. и соавт. [51], обследовав 136 детей раннего возраста (от 1 месяца до 4 лет) с инфекцией мочевыводящих путей, установили, что повышение уровня ПКТ является косвенным признаком наличия пузырно-мочеточникового рефлюкса. По мнению исследователей, нормальный уровень ПКТ крови у детей при инфекции мочевыводящих путей с высокой долей вероятности указывает на отсутствие пузырно-мочеточникового рефлюкса и позволяет не проводить цистоуретрографию.

Таким образом, повышение уровня ПКТ крови — ценный диагностический маркер тяжелой бактериальной инфекции у детей, в том числе у новорожденных, превосходящий другие лабораторные маркеры (лейкоцитоз, повышение уровня СРБ и цитокинов). Определение уровня ПКТ дает возможность уточнить тяжесть и прогноз тяжелой бактериальной инфекции, а также контролировать эффективность противoinфекционной терапии. Определение уровня ПКТ полезно для диагностического поиска причины лихорадки неясной этиологии и ССВО у детей, особенно при тяжелых системных заболеваниях (онкогематологических, ревматических и др.) и оперативных вмешательствах. Повышение уровня ПКТ помогает дифференцировать бактериальную природу процесса от вирусной.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatricjournal.ru> № 4/2006, приложение № 4.

1. Клиническое применения прокальцитонина для диагностики и мониторинга сепсиса. / Руководство BRAHMS. — 2004. — 24 с.
2. Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. — Georg Thieme Verlag. — Stuttgart; New York, 2000. — 196 p.
3. Korczowski B., Malek U., Kowalczyk J.R. et al. // *Przegl. Lek.* — 2003. — Vol. 60, № 5. — P. 345—348.
4. Fernandez Lopez A., Luaces Cubells C., Garcia Garcia J.J. et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — Vol. 22, № 10. — P. 895 — 903.
5. Chiesa C., Panero A., Rossi N. et al. // *Clin. Infect. Dis.*— 1998.— Vol. 27, № 6.— P. 1559 —1561.
6. Monneret G., Labaune J.M., Isaac C. et al. // *Acta Paediatr.*— 1997.— Vol. 86, № 2.— P. 209 —212.
7. Janota J., Stranak Z., Belohlavkova S. et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 31, № 11. — P. 978 — 983.
8. Enguix A., Rey C., Concha A. et al. // *Intensive Care Med.*— 2001.— Vol. 27, № 1. — P. 211 — 215.
9. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. // *Lancet.* — 1993. — Vol. 341, № 8844. — P. 515 — 518.
10. Galetto-Lacour A., Zamora S.A., Gervais A. // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 112, № 5 — P. 1054 —1060.
11. Fernandez Lopez A., Luaces Cubells C., Vails Tolosa C. et al. // *An. Esp. Pediatr.* — 2001.— Vol. 55, № 4. — P. 321 — 328.
12. Thayil S., Shenoy M., Hamaluba M. et al. // *Acta Paediatr.*— 2005.— Vol. 94, № 2.— P. 155 — 158.
13. Hatherill M., Tibby S.M., Sykes K. et al. // *Arch. Dis. Child.*— 1999.— Vol. 81, № 5. — P. 417— 421.
14. Casado-Flores J., Blanco-Quiros A., Asensio J. et al. // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 4, № 2. — P. 190 — 195.
15. Han Y.Y., Doughty L.A., Kofos D. et al. // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2003.— Vol. 4, № 1.— P. 21 —25.
16. Sauer M., Tiede K., Volland R. et al. // *Klin. Padiatr.*— 2000.— Vol. 212, № 1.— P. 10 —15.
17. Hatherill M., Tibby S.M., Turner C. et al. // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28, № 7. — P. 2591 — 2594.
18. Carrol E.D., Newland P., Riordan F.A. // *Arch. Dis. Child.*— 2002.— Vol. 86, № 4.— P. 282 — 285.
19. Lepe Jimenez J.A., Vazquez Florido A., Ramos de Mora M. et al. // *An. Pediatr. (Bare).* — 2005. — Vol. 62, № 4.— P. 328 — 332.
20. Van der Kaay D.C., De Kleijn E.D., De Rijke Y.B. et al. // *Intensive Care Med.* — 2002. —Vol. 28, № 11. — P. 1606 — 1612.
21. Leclerc F., Leteurtre S., Noizet O. et al. // *Arch. Dis. Child.* — 2002. — Vol. 87, № 5. — P. 450.
22. Carrol E.D., Newland P., Thomson A.P., Hart C.A. // *Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 33, № 1. — P. 224 — 225.
23. Blab E., Kohlhuber U., Tillawi S. et al. // *Eur. J. Pediatr. Surg.*— 2004.— Vol. 14, № 6. — P. 404 — 409.
24. Kafetzis D.A., Velissariou I.M., Nikolaidis P. et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 24, № 7. — P. 484 — 487.
25. Kouame D.B., Garrigue M.A., Lardy H. et al. // *Ann. Chir.* — 2005.— Vol. 130, № 3. — P. 169 — 174.
26. Fleischhack G., Cipic D., Juetmer J. et al. // *Intensive Care Med.* — 2000. — Vol. 26. —Suppl. 2. — P. 202 — 211.
27. Stryjewski G.R., Nylén E.S., Bell M.J. et al. // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 6, № 2. — P. 129 — 135.
28. Ciaccio M., Fugardi G., Titone L. et al. // *Clin. Chim. Acta.*— 2004.— Vol. 340, № 1—2. — P. 149 — 152.
29. Dornbusch H.J., Strenger V., Kerbl R. et al. // *Bone Marrow Transplant.* — 2003. — Vol. 32, № 9. — P. 941 — 945.
30. Korczowski B., Kowalczyk J.R., Bijak M., Rusin J. // *Pol. Merkuriusz Lek.* — 2003. — Vol. 15. — P. 155 — 157.
31. Okada Y., Minakami H., Tomomasa T. // *J. Infect.* — 2004. — Vol. 48, № 1. — P. 199 — 205.
32. Дронов И.А., Лыскина Г.А., Фоменко Т.М., Тугаринова Г.В. // 4-й Конгресс педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение)». — М., 2005. — С. 68 — 69.
33. Beghetti M., Rimensberger P.C., Kalangos A. et al. // *Cardiol. Young.* — 2003. — Vol. 13, № 2. — P. 161 — 167.
34. Бузурная Е. М., Мельникова Е. В., Юревич В. М. // *Анестезиология и реаниматология.* — 2005.— № 1. —С. 46 — 50.
35. Lorrot M., Moulin F., Coste J. et al. // *Presse Med.* — 2000. — Vol. 29, № 3. — P. 128 — 134.
36. Moulin F., Raymond J., Lorrot M. et al. // *Arch. Dis. Child.* — 2001. — Vol. 84, № 4. — P. 332 — 336.

37. Hatzistilianou M., Hitoglou S., Gougoustamou D. et al. // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 15, № 2. — P. 119 — 127.
38. Toikka P., Irjala K., Juven T. et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2000. — Vol. 19, № 7. — P. 598 — 602.
39. Garcia-Zarza Martinez E., Ramos Amador J.T., Rubio Gribble B. et al. // *An. Pediatr. (Barc.)*. — 2004. — Vol. 60, № 3. — P. 279 — 281.
40. Korppi M., Remes S., Heiskanen-Kosma T. // *Pediatr. Pulmonol.* — 2003. — Vol. 35, №1. — P. 56 — 61.
41. Gendrel D., Raymond J., Assicot M. et al. // *Presse Med.* — 1998. — Vol. 27, № 23. — P. 1135 — 1139.
42. Korczowski B., Bijos A., Rybak A. // *Pol. Merkurusz Lek.* — 2000. — Vol. 9, № 53. — P. 755 — 757.
43. Taskin E., Turgut M., Kilic M. et al. // *Mediators Inflamm.* — 2004. — Vol. 13, № 4. — P. 269 — 273.
44. Korczowski B., Szybist W. // *Acta Paediatr.* — 2004. — Vol. 93, № 1. — P. 169 — 173.
45. Benador N., Siegrist C.A., Gendrel D. et al. // *Pediatrics.* — 1998. — Vol. 102, № 6. — P. 1422 — 1425.
46. Gervaix A., Galetto-Lacour A., Gueron T. et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2001. — Vol. 20, № 5. — P. 507 — 511.
47. Smolkin V., Koren A., Raz R. et al. // *Pediatr. Nephrol.* — 2002. — Vol. 17, № 6. — P. 409 — 412.
48. Prat C., Dominguez J., Rodrigo C. et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — Vol. 22, № 5. — P. 438 — 442.
49. Pecile P., Miorin E., Romanello C. et al. // *Pediatrics.* — 2004. — Vol. 114, № 2. — P. 249 — 254.
50. Bigot S., Leblond P., Foucher C. et al. // *Arch. Pediatr.* — 2005. — Vol. 12, № 7. — P. 1075 — 1080.
51. Leroy S., Adamsbaum C., Marc E. et al. // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115, № 6. — P. 706 — 709.