

© Коллектив авторов, 2007

Т.В. Бирюкова^{1,2}, И.Г. Солдатова¹, Н.Н. Володин¹, О.И. Милева², А.П. Прогеус³,
Е.В. Галеева³, Н.В. Давыдова³, Н.Б. Боровкова⁴, И.А. Климанов⁴, А.Ю. Котов⁵,
А.С. Симбирцев⁵, М.В. Дегтярева¹

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЕЙ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА, ИНТЕРЛЕЙКИНА 8 И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КАК КРИТЕРИЕВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

¹Кафедра неонатологии факультета усовершенствования врачей ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрова, Москва; ²Городская больница №8 Департамента здравоохранения г. Москва; ³Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москва; ⁴Российский онкологический научный центр им. М.Н. Блохина» РАМН, Москва; ⁵Федеральное государственное унитарное предприятие «НИИ особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

В статье представлены данные обследования 79 новорожденных детей различного гестационного возраста с ранним неонатальным сепсисом и 30 здоровых новорожденных на прокальцитониновый тест (ПКТ). Было установлено, что уровень ПКТ в сыворотке крови здоровых доношенных детей на 3–4-е сутки жизни составляет $0,11 \pm 0,04$ мкг/л. Уровень ПКТ в сыворотке крови здоровых детей 34–36 недель гестации на 3–4-е сутки жизни составляет $0,28 \pm 0,09$ мкг/л. Диагностическая чувствительность повышения уровня ПКТ в сыворотке крови более 2 нг/мл при раннем неонатальном сепсисе у детей 25–40 недель гестации, не получавших антенатально дексаметазон, составила 81,8%, специфичность – 96,7%, прогностическая значимость положительного результата – 90%, прогностическая значимость отрицательного результата – 93%. Нами выявлено, что терапия дексаметазоном вызывает достоверное снижение уровней ПКТ и СРБ, но не ИЛ8 в сыворотке крови, что может приводить к неправильной интерпретации результатов тестов при сепсисе. Влияния свежесамороженной плазмы на уровень ПКТ не отмечено. Дети с экстремально низкой массой тела при раннем неонатальном сепсисе способны к продукции высоких концентраций ПКТ так же, как и более зрелые новорожденные дети.

Procalcitonin test (PCT) was performed in 109 neonates with different gestationai age (79 with early neonatal sepsis and 30 healthy neonates as control group). Authors showed that serum PCT in full-term healthy neonates on 3-4 days of life was $0,11 \pm 0,04$ mkg/l; and in healthy neonates with gestationai age 34–36 weeks on 3–4 days of life it was $0,28 \pm 0,09$ mkg/l. Diagnostic sensitivity of increased serum PCT > 2 mkg/l in neonates with gestationai age 25–40 weeks and early neonatal sepsis without treatment by Dexamethasone during prenatal life was 81%; test specificity – 96,7%, prognostic value of positive result – 90%, prognostic value of negative result – 93%. Authors showed that treatment by Dexamethasone decreased significantly level of serum PCT and CRP, but not IL8, which could result to mistakes in test interpretation in cases of sepsis. Fresh frozen plasma did not influence upon PCT level. Neonates with extremely low body weight and early neonatal sepsis are capable of PCT production in high concentrations just as more mature neonates.

Ранняя диагностика неонатального сепсиса (НС) в отделениях реанимации и интенсивной терапии имеет решающее значение для прогноза заболевания, поскольку в настоящее время существуют терапевтические стратегии, позволяющие уменьшить летальность пациентов с сепсисом. Клиническая диагностика данной патологии часто бывает затруднена, так как при НС отсутствуют специфические клинические симптомы [1, 2]. Пос-

кольку отличительной особенностью сепсиса является развитие системного воспалительного ответа (СВО), то внедрение в клиническую практику точных методов лабораторной диагностики системного воспаления у новорожденных детей различного гестационного возраста является одной из актуальных задач педиатрии. Критерии СВО, используемые у взрослых, неприменимы в неонатологии, во-первых, в силу возрастных различий норматив-

ных показателей витальных функций (частоты сердечных сокращений (ЧСС), дыхания (ЧД) и др.). Во-вторых, изменения ЧСС, ЧД, уровня глюкозы в крови, количества тромбоцитов и др., с нашей точки зрения, логичнее относить к признакам недостаточности соответствующих органов и систем, составляющих симптомокомплекс полиорганной недостаточности (ПОН) при сепсисе.

С позиций современных достижений в области клинической иммунологии маркерами системного воспаления при НС принято считать измененные уровни провоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления в сыворотке крови, воспалительные изменения лейкоцитарной формулы крови. По данным литературы, диагностическая информативность увеличения концентрации интерлейкина 8 (ИЛ8) в сыворотке новорожденных детей при сепсисе является более высокой по сравнению с увеличением уровней фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), интерферона γ (ИФН γ), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и других провоспалительных цитокинов. Среди многочисленного семейства белков острой фазы воспаления в клинической практике при подозрении на сепсис чаще всего тестируют уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови.

В последние годы многие исследователи подчеркивают высокую диагностическую значимость определения уровня прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови как одного из новейших биомаркеров СВО при сепсисе [3–7]. ПКТ представляет собой пропептид гормона кальцитонина и в норме продуцируется С-клетками щитовидной железы. ПКТ продуцируется также в печени и в других клетках организма. Сильнейшим стимулятором синтеза ПКТ является эндотоксин [5, 6]. У здоровых людей уровень ПКТ в сыворотке крови достаточно низкий ($<0,5$ мкг/л). При генерализации бактериальной инфекции уровень ПКТ в сыворотке крови возрастает более 2 мкг/л в течение 6–12 ч. В отличие от ряда других провоспалительных медиаторов концентрация ПКТ достаточно стабильна во взятом образце крови при комнатной температуре, что удобно для практического применения теста. Время полураспада ПКТ в пробе после забора крови составляет 24–30 ч [5]. Ежедневное измерение уровня ПКТ в плазме крови дает информацию об интенсивности системного воспаления, позволяет контролировать эффективность терапии и прогнозировать исход сепсиса. Повышенный уровень ПКТ в течение продолжительного времени свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания и чаще всего объясняется неэффективной терапией.

К сожалению, до настоящего времени в литературе недостаточно работ, посвященных изучению особенностей диагностики СВО у новорожденных детей различного гестационного возраста

при подозрении на НС. Отсутствует сравнительная характеристика диагностической значимости уровней ПКТ, ИЛ8 и СРБ в сыворотке крови детей различного гестационного возраста при раннем НС (РНС), и имеется крайне мало информации о возможном влиянии медикаментозной терапии на показатели СВО в раннем неонатальном периоде.

Цель работы: провести сравнительное исследование диагностической информативности уровней ПКТ, ИЛ8 и СРБ в сыворотке крови новорожденных детей различного гестационного возраста при РНС и изучить влияние терапии дексаметазоном и свежемороженой плазмы (СЗП) на показатели системного воспаления в раннем неонатальном периоде.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре неонатологии ФУВ РГМУ (зав. – акад. РАМН, д.м.н., проф. Н.Н. Володин) за период с октября 2005 г. по март 2007 г. Наблюдение за новорожденными детьми различного гестационного возраста проводили на базе физиологического детского отделения родильного дома (зав. – Н.П. Ветрова), а также отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей №1 (зав. – к.м.н. Ю.Н. Воронцова) и №2 (зав. – к.м.н. О.А. Бабак) Городской Больницы №8 Департамента здравоохранения г. Москва (и.о. главного врача – к.м.н. Р.Н. Такташова).

Под нашим наблюдением находились 79 новорожденных детей различного гестационного возраста, перенесших РНС (основная группа), и 30 здоровых новорожденных детей с физиологическим течением раннего неонатального периода (контрольная группа).

В основной группе было 45 мальчиков и 34 девочки. Двоен было 4. Масса тела детей при рождении составила от 750 г до 4420 г, длина 32–55 см. Распределение детей по массе тела было следующим: менее 1000 г – 12 детей, от 1000 до 1499 г – 24 ребенка, от 1500 до 1999 г – 17 детей, от 2000 до 2500 г – 16 детей, более 2500 г – 10 детей. По гестационному возрасту дети распределились следующим образом: 25–29 недель – 31 ребенок, 30–33 недели – 30 детей, 34–36 недель – 11 детей, 37–40 недель – 7 детей. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составляла $5,6 \pm 0,2$ баллов (1–8 баллов) и на 5-й минуте жизни – $6,6 \pm 0,1$ баллов (3–8 баллов).

Из 75 матерей у 64 (85,3%) выявлен отягощенный соматический анамнез: хронический тонзиллит, пиелонефрит, цистит, гастрит, бронхит, миопия, артериальная гипертензия, нарушения жирового обмена. Отягощенный гинекологический анамнез отмечался у 64 (85,3%) женщин: воспалительные заболевания органов малого таза, эрозия шейки матки, дисфункция яичников, первичное и вторичное бесплодие, привычное невынашивание. Урогенитальная инфекция обнаружена у 21 женщины (28%) (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз).

Данная беременность была первой у 28 женщин (37,3%), повторной – у 47 женщин (62,7%). У 31 женщины (41,3 %) настоящей беременности предшествовали от 1 до 8 медицинских аборт, у 22 (29,3%) отмечались самопроизвольные выкидыши при сроке беременности до 12 недель. В 7 (9,3%) случаях имела место неразвивающаяся беременность.

Осложненное течение настоящей беременности имело место в следующих случаях: токсикоз беременных наблюдался в I триместре у 19 женщин (25,3%), угроза прерывания беременности в I триместре – у 40 женщин (53,3%), во II триместре – у 37 женщин (49,3%). ОРВИ перенесли 7 беременных женщин (9,3%) в I триместре, 5 беременных (6,7%) – во 2 триместре и 7 (9,3%) – в III триместре. Анемия была зарегистрирована во II триместре беременности у 10 (13,3%) женщин, в III триместре – у 13 (17,3%) женщин. Гестоз развился у 19 (25,3%) женщин в III триместре данной беременности.

Роды были самостоятельными у 45 (60%) женщин, оперативными – у 30 (40%); причем в 15 (50%) случаях кесарево сечение было экстренным. Осложнения в родах имели место в 22 (29,3%) случаях (отслойка нормально расположенной плаценты, обострение хронической внутриутробной гипоксии плода). Длительность безводного промежутка более 12 ч отмечалась в 24 (32%) случаях.

С целью профилактики синдрома дыхательных расстройств (СДР) у плода при угрозе преждевременных родов 33 беременным (44%) был проведен полный курс кортикостероидной терапии: матери вводился дексаметазон по 6 мг внутримышечно каждые 12 ч, всего 4 введения.

Состояние всех детей основной группы при рождении расценивалось как тяжелое, что было обусловлено наличием дыхательной недостаточности II–III степени, недостаточности кровообращения (НК), нарушений церебрального статуса. Всем детям в родильном зале был оказан полный комплекс первичной реанимационной помощи в соответствии с приказом Минздрава РФ №372 от 28 декабря 1995 г. С первых минут жизни проводился непрерывный мониторинг жизненно важных функций у детей и осуществлялась интенсивная терапия.

В первые 72 ч жизни диагноз «внутриутробная пневмония» был основным у 78 (98,7%) детей, СДР – у одного ребенка. Клинические симптомы энтероколита с 1–2-х суток жизни развились у 38 (48%) детей. Подозрение на внутриутробную генерализованную инфекцию бактериальной или смешанной этиологии существовало у 45 (57%) детей. Диагноз «неонатальный сепсис» устанавливался при наличии очага инфекции (одного или более), признаков полиорганной недостаточности и СВО (при выявлении хотя бы 3 его лабораторных признаков, причем 2 из них являлись гематологическими) с учетом результатов микробиологического ис-

следования крови, аспирата из трахеи, мочи, ликвора (по показаниям). Эти критерии были разработаны рабочей группой по НС, созданной в 2000 г. по инициативе Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) [2].

В основной группе 78 (98,7%) детей с рождения нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), при этом двусторонний пневмоторакс развился у 9 (11,4%) детей. Один ребенок находился на назальном СРАР. НК отмечалась у всех 79 (100%) детей, 34 (43%) из них потребовали высоких доз кардиотонических препаратов. У 11 (13,9%) детей в 1–2-е сутки жизни отмечалась клиника инфекционно-токсического и кардиогенного шока. Геморрагический синдром развился у 24 (30,4%) новорожденных (легочное, желудочное кровотечение, кожно-геморрагический синдром). По данным нейросонографического исследования (НСГ) у 11 (13,9%) детей были обнаружены внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) I степени, у 9 (11,4%) детей – ВЖК II степени и у 6 (7,6%) детей – ВЖК III степени. Судорожный синдром отмечался у 35 (44,3%) детей. Отечный синдром регистрировался у всех 79 (100%) детей данной группы. Ишемическая нефропатия (ИН) III степени (олигурическая острая почечная недостаточность – ОПН) выявлена у 25 (31,6%) детей, ИН II степени (неолигурическая ОПН) – у 27 (34,2%) детей и ИН I степени – у 14 (17,7%) детей. Конъюгационная желтуха была выявлена у всех 79 (100%) детей, из них у 33 (41,8%) – гипербилирубинемия более 170 мкмоль/л. При посеве крови на стерильность на 3–4-е сутки жизни бактериемия была обнаружена только у 16 (20,3%) детей. Высеваемая микрофлора: *Staph. epidermidis* – в 13 случаях, *Staph. haemolyticus* – в одном случае, *Klebsiella pneumoniae* – в одном случае, *E. coli* – в одном случае.

Все дети получали базисную терапию: инфузионную (для коррекции водно-электролитного баланса, дезинтоксикации, проведения парентерального питания), антибактериальную, противогрибковую и посиндромную терапию. До получения результатов микробиологического исследования назначали цефалоспорины 2-го поколения в стандартных дозах, в дальнейшем смена антибиотиков производилась с учетом чувствительности высеваемой микрофлоры и эпидемиологической обстановки в отделениях. С кардиотонической целью всем детям назначали β-адреномиметики в дозе от 2 до 15 мкг/кг/мин (допамин, добутрекс). В связи с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и кровоточивости 29 (36,7%) детям потребовалось введение СЗП в 1–3-е сутки жизни.

Несмотря на проводимое лечение, в этой группе умерли 5 детей. Один ребенок умер в возрасте 3-х суток жизни. Причиной его смерти явились ВЖК II степени, множественные кровоизлияния в герминативный матрикс и очаговые кровоизлияния в боковые, III и IV желудочки, развившиеся на фоне

пневмонии, энтероколита, конъюнктивита, асцита, анасарки, двустороннего пневмоторакса. 3 детей умерли в возрасте 18, 23 и 28 суток жизни вследствие внутрижелудочковых кровоизлияний III–IV степени, которые возникли на фоне документированных очагов инфекции; из них один ребенок развил клинику инфекционно-токсического шока. Пятый ребенок умер в возрасте 4 месяцев в состоянии комы вследствие тяжелого перинатального гипоксически-травматического поражения ЦНС.

Всем детям проводилось регулярное клинико-лабораторное обследование, включающее клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенографию органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ головного мозга, сердца, органов брюшной полости. Кроме этого, в 48–72 ч жизни всем детям проводили микробиологическое исследование крови, аспирата из трахеи с определением чувствительности флоры к антибиотикам. В эти же сроки проводили количественное иммунолюминиметрическое определение уровня ПКТ в сыворотке крови с помощью люминометра Lumat LB 9507 (BERTHOLD, Германия) и реактивов BRAHMS PCT LIA, Германия. В литературе и инструкциях к приборам и реактивам концентрацию ПКТ в сыворотке крови принято выражать в нг/мл. В последнее время в связи с переходом на международную систему измерения (СИ) уровень ПКТ в сыворотке крови выражают в мкг/л, при этом численное значение показателя сохраняется прежним (1 нг/мл = 1 мкг/л). Исследование уровня ПКТ в сыворотке крови осуществлялось группой лабораторной экспресс-диагностики отдела анестезиологии и реаниматологии ГУ «Российский Онкологический Научный Центр им. М.Н. Блохина» (руководитель группы – к.м.н. Н.Б. Боровкова; ст.н.с. – Климанов И.А.) Уровень ИЛ8 в сыворотке крови определяли путем твердофазного иммуноферментного метода в лаборатории иммунофармакологии Федерального государственного унитарного предприятия «НИИ особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства России (руководитель – д.м.н., профессор А.С. Симбирцев). Уровни СРБ определяли стандартным количественным методом в лаборатории Детской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского (д.м.н., проф. А.П.Продеус, зав. лаб. – Галева Е.В.).

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины (M), ошибки среднего (m), среднеквадратичного отклонения (σ) и коэффициента вариации (Cv) при известном числе наблюдений (n). Уровень достоверности различий цифровых параметров определяли по t -критерию Стьюдента (p).

Контрольная группа – 30 здоровых новорожденных детей, у которых ранний период постнатальной адаптации протекал физиологически. В этой группе гестационный возраст 15 детей составил 34–36 недель и 15 детей – 37–40 недель. Мальчиков было 16, девочек – 14. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила $7,7 \pm 0,09$ баллов (7–9 баллов) и на 5-й минуте – $8,5 \pm 0,1$ баллов (8–9 баллов).

Из 29 матерей здоровых детей у 26 (89,6%) был выявленотягощенный соматический анамнез: хронический тонзиллит, пиелонефрит, цистит, гастрит, миопия, артериальная гипертензия, нарушения жирового обмена. Тягощенный гинекологический анамнез отмечался у 19 (65,5%) женщин: хронический сальпингоофорит, эрозия шейки матки, дисфункция яичников, первичное бесплодие. Урогенитальная инфекция обнаружена только у 2 (6,9%) женщин (хламидиоз, уреаплазмоз). 10 (34,5%) женщин не имели гинекологической патологии.

Данная беременность была первой у 6 (20,7%) женщин, повторной – у 23 (79,3%) женщин. Осложненное течение беременности имело место в следующих случаях: в I триместре у 9 (31%) женщин наблюдался токсикоз, у 15 (51,7%) – угроза прерывания беременности в I триместре, у 9 (31%) женщин – во II триместре. ОРВИ перенесли 2 (6,9%) женщины в I триместре, 4 женщины (13,8%) – во II триместре и одна женщина – в III триместре. Анемия была зарегистрирована у 3 (10,3%) женщин во втором триместре беременности и у 3 (10,3%) женщин в III триместре. Гестоз отмечался у 12 (41,4%) женщин в III триместре.

Роды были первыми у 15 женщин (51,7%), повторными (2–3-и) – у 14 (48,3%). Роды наступили в срок у 15 женщин (51,7%), на 34–36-й неделе беременности – у 14 (48,3%) женщин. В 23 (79,3%) случаях они были самостоятельными, у 6 (20,7%) рожениц – оперативными, причем в одном случае кесарево сечение было экстренным. Осложнения в родах имели место в 2 случаях (отслойка нормально расположенной плаценты и обострение хронической внутриутробной гипоксии плода). Двойня была одна.

Состояние всех 30 новорожденных детей при рождении было оценено как удовлетворительное, все дети из родильного зала поступили в физиологическое отделение родильного дома. У одного ребенка отмечался синдром задержки внутриутробного развития, признаки морфофункциональной незрелости. 15 детей при рождении имели признаки перинатального поражения ЦНС (церебральная ишемия I степени). На 2–4-е сутки жизни у 23 (76,7%) новорожденных отмечалось нарастание желтухи, у 17 (73,9%) из них выявлена гипербилирубинемия более 170 мкмоль/л, в связи с чем дети получали фототерапию. Отечный синдром I степени регистрировался у 4 (13,3%) детей данной группы. Ни у кого из детей данной группы не было выявлено признаков инфекционной патологии. К 5–6-м суткам жизни указанные патологические симптомы у детей были купированы. Все 30 новорожденных детей были выписаны домой на 4–7-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра. Иммунологическое обследование проводили на 3–4-е сутки жизни детей методами, описанными выше.

Результаты и их обсуждение

У 29 здоровых новорожденных детей 34–40 недель гестации ПКТ определялся в сыворотке крови на 3–4-е сутки жизни в диапазоне от 0 до 0,66 мкг/л. У доношенных детей разброс результатов был меньше и составил от 0 до 0,37 мкг/л. Только у одного клинически здорового ребенка 34 недель гестации уровень ПКТ на 3-и сутки жизни составил 23,9 мкг/л. При анализе клинико-анамнестических и лабораторных данных у этого ребенка не было выявлено патологических отклонений, а также признаков развития инфекционного заболевания в динамике. Таким образом, специфичность теста на ПКТ составила 96,66%. В дальнейшем нами было решено не учитывать значение ПКТ данного ребенка при подсчете средней величины уровня ПКТ в группе.

Мы сопоставили уровни ПКТ в сыворотке крови 29 здоровых новорожденных детей 34–40 недель гестации и 11 детей 34–40 недель гестации, страдающих РНС, не получавших антенатально дексаметазон, так как известно, что кортикостероиды угнетают синтез провоспалительных цитокинов и ПКТ (табл. 1). Среди детей 34–40 недель гестации, страдающих РНС, уровни ПКТ, равные 2 мкг/л и более, отмечались у 8 из 11 детей, т. е. чувствительность теста на ПКТ при РНС у детей 34–40 недель гестации составила 72,7%.

Следовательно, концентрации ПКТ в сыворотке крови при РНС достоверно выше, чем у здоровых детей того же гестационного и постнатального возраста.

Была вычислена диагностическая информативность теста на ПКТ при РНС [8]. За пороговый уровень ПКТ, разделяющий норму и патологию, было принято рекомендуемое в литературе значение ПКТ 2 мкг/л. Мы сравнили наши результаты и диагностическую информативность определения уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови новорожденных детей с НС, рассчитанную И.Г. Солдатовой [9] (табл. 2).

Из табл. 2 следует, что диагностическая информативность определения уровня ПКТ в сыворотке крови детей с РНС выше, чем таковая при определении уровней провоспалительных цитокинов ИЛ8, ИЛ1 β , ФНО α .

Таблица 1

Уровни ПКТ в сыворотке крови у здоровых новорожденных детей 34–40 недель гестации с НС на 3–4-е сутки жизни

Геста- ционный возраст, нед	ПКТ в сыворотке крови, мкг/л		
	здоровые дети	дети с РНС	p
37–40	0,11 ± 0,04 (0–0,37)	28,4 ± 12,6 (1,89–70,48)	<0,05
34–36	0,28 ± 0,09 (0–0,66)	5,59 ± 2,3 (0,28–15,67)	<0,05

Таблица 2

Диагностическая информативность уровней ПКТ и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови на 3–4-е сутки жизни при РНС и перинатальной гипоксии

Показатели	ДЧ, %	ДС, %	ПЗ+, %	ПЗ-, %	ДЭ, %
ПКТ ≥ 2 мкг/л	81,8	96,7	90	93	93
ИЛ8 ≥ 70 нг/л	78,6	90	78,6	90	86,4
ИЛ1 β ≤ 20 нг/л	92,3	34,5	38,7	90,9	52,4
ФНО α ≥ 70 нг/л	60	85,2	69,2	79,3	76,2

Здесь и в табл. 3 и 4: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ПЗ+ – прогностическая значимость положительного результата, ПЗ – прогностическая значимость отрицательного результата, ДЭ – диагностическая эффективность.

Полученные нами результаты совпадают с данными литературы. Так, Distefano G. et al. [10] доказывают, что ПКТ является более чувствительным маркером в диагностике перинатальной бактериальной инфекции у недоношенных новорожденных, чем СРБ. Однако Franz A.R. и соавт. [11] в своей работе выявили большую диагностическую эффективность сочетания показателей ИЛ8 и СРБ по сравнению с ПКТ. Чувствительность и специфичность в диагностике НС при показателях ИЛ8 > 70 нг/л и СРБ > 10 мг/л составили 91% и 73% соответственно. Однако расчет диагностической информативности теста на ПКТ при НС в работе Franz A.R. et al. производился без учета гестационного возраста и влияния предшествующей терапии кортикостероидными гормонами.

Существует точка зрения, что глубоконедоношенные дети обладают сниженной способностью к синтезу провоспалительных медиаторов в случае генерализации бактериальной инфекции. Чтобы изучить влияние гестационного возраста на способность усиливать выработку ПКТ при генерализации бактериальной инфекции, мы сопоставили уровни ПКТ у детей различного гестационного возраста, страдающих НС и не получавших терапию кортикостероидами до 3–4-х суток жизни (табл. 3).

Примечательно, что наиболее высокий уровень ПКТ (115,67 мкг/л) в исследуемой группе больных детей был зарегистрирован на 3–4-е сутки жизни у глубоконедоношенного ребенка 28 недель гестации, умершего в возрасте 3-х суток жизни от внутриутробной генерализованной инфекции бактериальной этиологии, осложнившейся ДВС-синдромом, ВЖК II степени, двусторонним пневмотораксом.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать заключение, что глубоконедоношенные дети при

Таблица 3

Уровень ПКТ в сыворотке крови детей различного гестационного возраста с НС, не получавших антенатально дексаметазон, на 3–4-е сутки жизни

Показатели	Дети 25–29 недель гестации (n=18)	Дети 30–33 недель гестации (n=14)	Дети 34–36 недель гестации (n=10)	Дети 37–40 недель гестации (n=5)
ПКТ, мкг/л	20,4±7,6	12,1±7,4	5,6±2,3	28,4±12,8
Диапазон значений ПКТ, мкг/л	0,38–115,67	0,49–91,61	0,28–15,67	1,89–70,48
ДЧ, %	72,2	50	71,4	80

развитии сепсиса способны к продукции высоких значений ПКТ. Малый гестационный возраст не препятствует увеличению синтеза ПКТ при сепсисе. Следовательно, исследование уровня ПКТ в сыворотке крови может использоваться в клинической практике как метод дифференциальной диагностики РНС у детей различного гестационного возраста, в том числе у детей с экстремально низкой массой тела при рождении.

При определении диагностической информативности в группе детей, получавших антенатально дексаметазон, нами было выявлено существенное снижение чувствительности теста и, в меньшей степени, снижение ПЗ положительного и отрицательного результата (табл. 4).

Эти результаты подтверждают факт угнетающего действия кортикостероидных гормонов на синтез ПКТ при сепсисе, что может приводить к получению ложно отрицательных результатов данного теста и требует обязательного учета предшествующей гормональной терапии при интерпретации результатов теста в клинической практике.

ДЧ тестов определялась как доля детей с истинно положительным результатом в группах новорожденных детей с РНС, подтвержденным при лабораторном и инструментальном обследовании, а также при наблюдении в динамике. Из табл. 5 следует, что терапия стероидами приводит к достоверному снижению уровней ПКТ и СРБ в сыворотке крови детей с РНС. При этом сывороточные уровни ИЛ8 и показатели гемограммы в меньшей степени подвержены влиянию терапии дексаметазоном, предшествующей анализу. В группе детей с РНС после пренатального курса дексаметазона достоверно увеличивалась частота развития абсолютной лимфопении менее $2 \cdot 10^9/\text{л}$ (28,6% против 20%) и тромбоцитопении менее $180 \cdot 10^9/\text{л}$ (23% против 11,4%) на 3–4-е сутки жизни детей с сепси-

Таблица 4

Диагностическая информативность теста на ПКТ при РНС у новорожденных детей, получавших антенатально терапию дексаметазоном и без таковой, на 3–4-е сутки жизни (ПКТ \geq 2 мкг/л)

Группы детей	ДЧ, %	ДС, %	ПЗ+, %	ПЗ-, %	ДЭ, %
Не получавшие пренатально дексаметазон	81,8	96,7	90	93	93
Пренатальный курс дексаметазона	33,3	96,7	66,7	87,8	86

сом по сравнению с детьми, не получавшими стероиды. Следовательно, для более точной постановки диагноза НС целесообразно использовать сочетание нескольких диагностических тестов (например, определение уровня ПКТ и ИЛ8 в сыворотке крови), учитывая их высокую ДЧ и разную подверженность влиянию терапии стероидами.

В соответствии с поставленными задачами нами было проанализировано влияние терапии пре-

Таблица 5

Влияние пренатальной терапии дексаметазоном на показатели системного воспаления и их ДЧ при сепсисе на 3–4-е сутки жизни

Показатели	Дети, получившие пренатальный курс дексаметазона	Дети, не получавшие антенатально дексаметазон (n=44)	p
ПКТ, мкг/л ДЧ при ПКТ \geq 2 мкг/л	4,0±0,8	16,3±4,1	<0,05
	33,3	81,8	
ИЛ8, нг/л ДЧ при ИЛ8 \geq 70 нг/л	391±125	574±199	–
	87,5	78,4	
СРБ, мг/л ДЧ при СРБ \geq 6 мг/л	8,5±1,3	16,8±4,7	<0,05
	57,6	44	
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ ДЧ при лейкоцитозе $>15 \cdot 10^9/\text{л}$	22,7±2,9	19,8±1,9	–
	63	50	

паратами кортикостероидных гормонов (дексаметазон антенатально) и СЗП на уровень ПКТ в сыворотке крови у новорожденных детей различного гестационного возраста с РНС. Для этого все 79 детей с РНС были разделены на 4 подгруппы в зависимости от получения ими дексаметазона (антенатальное введение для профилактики СДР) и/или СЗП в сочетании с базисной терапией: 1-я подгруппа – дети, получившие антенатальную профилактику СДР дексаметазоном на фоне базисной терапии в раннем неонатальном периоде; 2-я подгруппа – дети, получившие антенатальную профилактику СДР дексаметазоном, которым в первые 3 суток жизни вводили СЗП при кровотечениях и низком протромбиновом индексе; 3-я подгруппа – дети, получившие СЗП в первые 3 суток жизни на фоне базисной терапии; 4-я подгруппа – дети, получившие в раннем неонатальном периоде только базисную терапию. Данные подгруппы новорожденных детей с РНС были сопоставимы по основным характеристикам (табл. 6).

До исследования уровня ПКТ в сыворотке крови детей на 3–4-е сутки жизни ни одному из пациентов не назначались препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в подгруппах новорожденных детей, страдающих РНС и получивших терапию дексаметазоном непосредственно перед родами, уровни ПКТ в сыворотке крови на 3–4-е сутки жизни были достоверно ниже по сравнению с таковыми у больных детей, которым прежде не назначались препараты кортикостероидов. Вливание СЗП больным новорожденным детям не оказало существенного влияния на уровень ПКТ в сыворотке крови по срав-

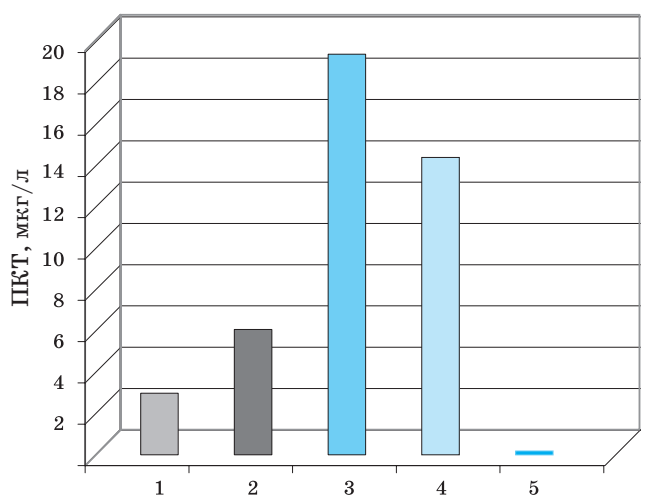


Рисунок. Уровни ПКТ в сыворотке крови у здоровых новорожденных и детей с РНС в зависимости от предшествующей терапии.

1 – базисная терапия + дексаметазон, 2 – базисная терапия + дексаметазон + СЗП, 3 – базисная терапия + СЗП, 4 – базисная терапия, 5 – здоровые дети.

Таблица 6

Клиническая характеристика подгрупп детей с РНС в зависимости от получаемой терапии

Показатели	1-я подгруппа (n=23)	2-я подгруппа (n=12)	3-я подгруппа (n=17)	4-я подгруппа (n=27)
Гестационный возраст, нед	31±0,6 (25–37)	31±1,1 (26–40)	30,6±1 (25–38)	31,7±0,7 (26–40)
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, баллы	6,1±0,2 (3–7)	5,3±0,6 (2–8)	5,2±0,5 (2–8)	5,7±0,3 (1–8)
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, баллы	7±0,2 (4–8)	6,5±0,5 (3–8)	6,4±0,3 (4–8)	6,6±0,2 (3–8)
Масса тела, г	1634,8± 111,6 (750– 2570)	1720± 221,0 (970– 2930)	1709,4± 208,2 (820– 3510)	1893,4± 178,3 (745– 4420)
Длина тела, см	39,9± 0,9 (32–49)	40,3± 1,5 (34–50)	40,2± 1,6 (34–50)	41,2± 1,3 (31–52)

нению с таковым у детей, получивших только базисную терапию (без дексаметазона и/или СЗП). Сводные результаты сравнения уровней ПКТ в сыворотке крови здоровых и больных сепсисом новорожденных детей на 3–4-е сутки жизни представлены на рисунке.

Таким образом, при интерпретации результатов теста на определение уровня ПКТ в сыворотке крови пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей следует принимать во внимание предшествующую терапию кортикостероидными гормонами, в том числе проводившуюся антенатально. Очевидно, что кортикостероидная терапия (в частности, дексаметазон) угнетает синтез ПКТ у детей с РНС и способствует уменьшению концентраций ПКТ в сыворотке крови. Все это приводит к снижению диагностической информативности данного теста в случае предшествующего введения детям кортикостероидных гормонов.

Выводы

1. Уровень ПКТ в сыворотке крови здоровых доношенных новорожденных детей на 3–4-е сутки жизни составляет $0,11 \pm 0,04$ мкг/л; уровень ПКТ в сыворотке крови здоровых новорожденных детей 34–36 недель гестации на 3–4-е сутки жизни составляет $0,28 \pm 0,09$ мкг/л, что соответствует показателям нормы у новорожденных детей старше 48 ч жизни.

2. Увеличение концентрации ПКТ в сыворотке крови более 2 мкг/л является информативной характеристикой СВО у детей различного гестационного возраста и может применяться для дифференциальной диагностики РНС в стационарах для новорожденных детей.

3. У детей с экстремально низкой массой тела при раннем РНС уровень ПКТ в сыворотке крови может повышаться так же интенсивно, как и у более зрелых новорожденных, и не зависит от гестационного возраста.

4. Антенатальное введение дексаметазона способствует достоверному снижению уровней ПКТ в сыворотке крови детей различного гестационного возраста в раннем периоде постнатальной адаптации,

что следует учитывать при интерпретации результатов теста в комплексной диагностике РНС.

5. Для дифференциальной диагностики СВО при сепсисе у новорожденных детей следует применять сочетание нескольких диагностических тестов (например, определение уровня ПКТ, ИЛ8 и/или СРБ в сыворотке крови) с учетом их высокой диагностической информативности и различной подверженности влиянию медикаментозной терапии (в частности, при антенатальном введении дексаметазона).

6. Переливание СЗП новорожденным детям различного гестационного возраста в раннем антенатальном периоде не оказывает достоверного влияния на концентрацию ПКТ в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самсыгина Г.А. Сепсис новорожденных // Руководство для врачей «Рациональная фармакотерапия детских заболеваний». /Под ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. Книга 1. – М., «Литтерра», 2007. – С. 218–237.

2. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Соколовская Ю.В., Евтеева Н.В. Объективные диагностические критерии сепсиса у новорожденных // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, №5–6. – С. 113–115.

3. Fernandez L.A., Luaces C.C., Garcia J.J. et al. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2003. – 22 (10):895–903.

4. Czyzewska M., Lachowska M., Gajewska E. Evaluation of diagnostic value of procalcitonin (PCT) as a marker of congenital infection in newborns // *Przegl. Lek.* – 2002. – 59. – Suppl. 1:46–49.

5. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. // *Clin. Chim. Acta.* – 2002. – 323 (1–2):17–29.

6. Van Rossum A.M., Wulkan R.W., Oudesluys-

Murphy A.M. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. – 4 (10):620–630.

7. Vazzalwar R., Pina-Rodrigues E., Puppala B.L. et al. Procalcitonin as a screening test for late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. // *J. Perinatol.* – 2005. – 25 (6):397–402.

8. Флетчер Р.Ф., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

9. Солдатова И.Г. Роль провоспалительных цитокинов, рецепторного антагониста интерлейкина 1 в диагностике и лечении бактериальных инфекций у новорожденных детей: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 2003. – 24 с.

10. Distefano G., Curreri R., Betta P. et al. Procalcitonin serum levels in perinatal bacterial and fungal infection of preterm infants. // *Acta Paediatr.* – 2004. – 93 (2):216–219.

11. Franz A.R., Kron M., Pohlandt F. et al. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – 18 (8):666–671.

© Коллектив авторов, 2006

Е.Л. Малиновский, А.В. Картелишев, Ю.Е. Церковная

ВИЗУАЛЬНЫЙ ВЕГЕТАТИВНЫЙ ТЕСТ В ИНДИВИДУАЛЬНОМ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТИПА РЕАГИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ НА НИЗКОИНТЕНСИВНУЮ ЛАЗЕРНУЮ ТЕРАПИЮ

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва;
ООО «Реабилитационный центр», г. Обнинск;
Специализированный детский санаторий «Гверстянец», Новгородская область, РФ

Проведено изучение возможности повысить объективность прогнозирования типов реагирования больных на курсовую низкоинтенсивную лазерную терапию (НИЛТ) для оптимизации ее режимов. Плановые разработки осуществлялись в процессе динамического наблюдения 67 детей и подростков в воз-