

Т. О. Перцева, О. В. Плеханова, В. В. Дмитриченко, О. В. Братусь, Н. М. Петрик
ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ПРОКАЛЬЦІТОНІНУ ЯК МАРКЕРА БАКТЕРІАЛЬНОГО
ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ ТА ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

*Дніпропетровська державна медична академія
Діагностичний центр Дніпропетровської державної медичної академії*

Інфекції дихальних шляхів (ІДШ) є головною причиною захворюваності в усьому світі на сьогоднішній день та найбільш частою причиною відвідування лікаря пацієнтами усіх вікових груп [7]. І одне з головних питань, що виникає перед лікарем під час ведення хворого із респіраторною інфекцією: "Чи показана цьому пацієнту антибактеріальна терапія?" Для вирішення цієї проблеми лікарю передусім потрібно диференціювати респіраторну інфекцію від інших патологічних станів бронхо-легенової системи та вірусну інфекцію від бактеріальної. Іноді добре зібраний анамнез захворювання, огляд хворого та застосування рутинних додаткових методів дослідження дозволяють лікарю прийняти правильне рішення. Але не рідко визначення кількості лейкоцитів, ШОЕ, рівня С-реактивного протеїну та проведення рентгенографії є недостатніми для надійного підтвердження або спростування бактеріальної етіології захворювання, а виділення збудника запалення — досить довгий процес. Можливо застосування нових біохімічних маркерів допоможе лікарю швидше та більш коректно визначитися з тактикою лікування. Одним із можливих маркерів бактеріального навантаження є прокальцитонін (ПКТ).

Вперше ПКТ був описаний в 1984 р., коли дослідники інституту Gustave Roussy (Франція) Bohuon із колегами вивчали кальцитонін, як маркер медулярного раку щитоподібної залози, та паралельно почали досліджувати інформативність і попередників кальцитоніну. Вони виявили підвищення концентрації прокальцитоніну у хворих із дрібноклітинною карциномою легенів, що свідчило про синтез ПКТ не лише у щитоподібній залозі [3, 5]. Випадково було визначено підвищення рівня ПКТ у хворих із бактеріальною інфекцією, що сприяло ініціації нових досліджень по вивченню цього показника, як потенційно корисного маркера запалення [2].

Сьогодні відомо, що прокальцитонін складається із 116 амінокислот та є прогормоном кальцитоніну. ПКТ синтезується в нейроендокринних клітинах людини (С-клітини щитоподібної залози, легені та печінка) і у звичайних умовах підлягає розщепленню на три молекули: кальцитонін, катакальцін та М-кінцевий пептид. При бактеріальній інфекції нерозщеплена молекула ПКТ виділяється до кровотоку, тому рівень кальцитоніну при цьому не підвищується [2, 3, 6].

Доведено, що визначення рівнів ПКТ у сироватці або плазмі крові має клінічну цінність у наступних ситуаціях:

- для діагностики сепсису, септичного шоку та тяжких бактеріальних інфекцій;
- для диференціального діагнозу інфекційної та неінфекційної етіології лихоманки неясного генезу, бактеріальних та вірусних інфекційних захворювань (наприклад, гострого менінгіту, сепсису новонароджених),

гострих бактеріальних інфекцій і хронічного запального процесу (наприклад, при аутоімунних захворюваннях);

— для моніторингу стану хворих із сепсисом, септичним шоком та оцінки ефективності призначеної терапії;

— для ранньої діагностики інфекційних ускладнень у хірургічних хворих; пацієнтів відділень інтенсивної терапії; реципієнтів після трансплантації; пацієнтів на штучній вентиляції легень; осіб із імуносупресією; пацієнтів із нейтропенією; пацієнтів із захворюваннями неясного генезу.

Крім того, рівні ПКТ можуть підвищуватися у хворих на малярію, мієлоїдоз, системні грибкові інфекції [3, 13].

Не дивлячись на те, що ПКТ був запропонований як маркер тяжкої системної інфекції або сепсису, існують дослідження, які демонструють його інформативність і при застосуванні у хворих із локальними запальними процесами [1, 2, 9, 11, 12, 14, 15]. Дані щодо рівня ПКТ у хворих з інфекцією нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) на сьогоднішній день залишаються дуже суперечливими.

Метою нещодавно проведеного (2003–2005 рр.) у Швейцарії рандомізованого, контрольованого дослідження, що включало 243 хворих на негоспітальну пневмонію, загострення ХОЗЛ та гострий бронхіт, було порівняння ефективності стандартних та базованих на рівнях ПКТ підходів до АБТ. Госпіталізовані пацієнти були розподілені на дві групи. У групі стандартної антибактеріальної терапії лікування проводилось на підставі діючих рекомендацій, за вибором лікаря, рівні ПКТ не визначалися; у другій групі підходи до АБТ залежали від рівня ПКТ (таблиця 1).

Результатом цього дослідження стало зменшення призначення АБТ госпіталізованим хворим з ІНДШ на 42 % без будь-яких негативних наслідків. Більшість цієї групи склали хворі на гострий бронхіт та загострення ХОЗЛ. Низький рівень ПКТ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у стадії інфекційного загострення, на думку авторів дослідження, може бути спричинений локальним обмеженням інфекції без ознак генералізації запального процесу [8, 11].

Протилежні результати демонструють італійські дослідники. Отримані ними данні (відсутність достовірної різниці між рівнями ПКТ у хворих з інфекційним та неінфекційним загостренням ХОЗЛ) свідчать про неможливість використання ПКТ при диференціації бактеріального та небактеріального генезу загострення ХОЗЛ [16].

Метою нашого дослідження було вивчити рівень ПКТ та визначити можливість його застосування як маркера бактеріального процесу, що потребує призначення АБТ, у хворих на НП та інфекційне загострення ХОЗЛ.

Матеріали та методи

Нами було обстежено 27 хворих з інфекціями нижніх дихальних шляхів. Першу групу склали 18 хворих на ХОЗЛ у фазі інфекційного загострення (6 з II стадією захворювання, 10 з III стадією та по 1 з I та IV стадіями) та 9 хворих на НП (3 групи — 8 (88,9 %) та 4 групи — 1 (11,1 %)). Важкість стану оцінювали за шкалою PORT.

Діагнози ХОЗЛ та НП встановлювались згідно з критеріями та рекомендаціями Наказу МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 року [4].

Усім хворим було проведено клінічне обстеження: аналізувалися скарги та анамнез захворювання, вивчалися результати загальноклінічних і додаткових методів дослідження. Характеристика хворих надана у таблиці 2.

Хворим на ХОЗЛ досліджували функцію зовнішнього дихання методом комп'ютерної спірометрії з вимірюванням петлі "поток-об'єм". Вивчали наступні показники: форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), індекс Тифно (ОФВ₁/ФЖЄЛ), пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ-вид). Спірометрія проводилась вранці натще.

Матеріалом для мікробіологічного дослідження було спонтанно експектороване мокротиння, отримане від хворих до лікування, а у разі відсутності клінічного ефекту від отриманої терапії, і після попереднього призначення АБТ. Збір здійснювався вранці натще, після ретельної санації ротової порожнини та інструктажу хворого про необхідність глибокого відкашлювання для отримання вмісту нижніх дихальних шляхів.

Зразки мокротиння збирали у стерильні контейнери та доставляли протягом 2 годин до мікробіологічної лабораторії, де проводилася мікроскопія мазків для оцінки якості матеріалу. Зразки мокротиння вважалися репрезентативними, якщо кількість нейтрофільних лейкоцитів перевищувала 25, а кількість епітеліальних клітин складала менше 10 в одному полі зору. Після мікроскопії проводили бактеріологічне дослідження мокротиння. Результати дослідження мокротиння вважали діагностично значущими при виявленні потенційного патогену у титрі не нижче 10⁶ КУО в 1 мл. Визначення чутливості патогенів до антибіотиків проводилося диско-дифузійним методом.

Для кількісного визначення рівня ПКТ у сироватці крові використовували метод імуноферментного флуоресцентного аналізу (діагностичний набір "VIDAS®B-R-A-H-M-S PCT (PCT)", (bioMerieux, Франція). Мінімальний рівень ПКТ, що визначається цим методом, складає 0,05 нг/мл.

Результати дослідження

У всіх хворих на ХОЗЛ спостерігалось підсилення кашлю та задишки, збільшення кількості та гнійності мокротиння (що відповідало критеріям I типу загострення ХОЗЛ за Anthonisen). Значну інтенсивність кашлю відмічало 16 (88,9 %), а помірну — 2 (11,1 %) пацієнтів. У більшості хворих (61,1 %) мокротиння мало гнійний характер, у той час як у інших — слизово-гнійний. Погіршення аускультативної симптоматики спостерігалось у всіх хворих, а зниження показників ФЗД — у 16 (88,9 %). Температурна реакція відмічалася лише у 5 хворих.

При проведенні бактеріологічного дослідження мокротиння у хворих на ХОЗЛ патогенні збудники були виділені у 14 (77,7 %) хворих. Всього було ідентифіковано 16 штамів мікроорганізмів, з них *H. influenzae* — 8 (50,0 %), *S. pneumoniae* — 4 (25,0 %), і по одному штаму *H. parainfluenza*, *Ps. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* та *Moraxella catarrhalis*. Мікробні асоціації спостерігалися у 3 пацієнтів і були представлені *Ps. aeruginosa* і *S. pneumoniae*, *H. parainfluenzae* і *S. pneumoniae* та *H. influenzae* і *Enterobacter cloacae*.

Всі хворі на НП скаржились на кашель помірного та вираженого характеру. Відмічалось підвищення температури тіла до фебрильних показників у 8 (88,9 %) хворих, тоді як в 1 (11,1 %) показники спостерігались на рівні субфебрильних.

Таблиця 1

Підходи до АБТ у хворих з ІНДШ в залежності від рівня ПКТ

Рівень ПКТ, нг/мл	<0,1	0,1–0,25	>0,25
Наявність бактеріальної інфекції	Відсутня	Можлива	Наявна
Призначення АБТ	Не показано	В залежності від стану хворого	Показано

Таблиця 2

Характеристика досліджуваних хворих

Ознака	Хворі на НП	Хворі на загострення ХОЗЛ
Кількість хворих, n	9	18
Вік, роки: діапазон середній	23–74 48,1±20,05	37–80 61,3±13,9
Стать: чоловіки жінки	8 1	15 3
Супутні захворювання		
ССС	2	11
ЖКТ	4	2
Хвороби очей	—	1
Інші	1	2
Тривалість захворювання/загострення, дні: діапазон середня	2–7 4,2 ± 1,44	2–18 7,9 ± 4,8
Попередня АБТ не було була	7 2	15 3

При проведенні рентгенологічного дослідження виявлено ураження: середня частка — 1 (11,1 %), права нижня частка — 2 (22,2 %), верхня частка зліва — 1 (11,1 %), нижня частка зліва — 4 (44,4 %), ураження двох і більше часток — 1 (11,1 %). Ускладнення перебігу пневмонії мали 2 (22,2 %) пацієнтів.

У жодного хворого при проведенні бактеріологічного дослідження не виділено етіологічно значущого збудника, що може свідчити про наявність внутрішньоклітинних патогенів. При визначенні рівня ПКТ у всіх хворих виявлено підвищення показників, що свідчить на користь бактеріальної інфекції. Також відмічена закономірна залежність підвищення рівня ПКТ та тяжкості стану хворого. Так, у 4 (44,4 %) хворих, які мали показники ПКТ > 1 нг/мл, захворювання мало тяжкий перебіг, та в 2-х із них були наявні ускладнення перебігу пневмонії (емпієма плеври та ексудативний плеврит). Навпаки, у хворих із загостренням ХОЗЛ, не зважаючи на клінічні та бактеріологічні ознаки інфекційного загострення патологічного процесу, не виявлено достовірного збільшення рівня ПКТ. Підвищення рівня ПКТ до 0,2 нг/мл із наступним зниженням на тлі антибактеріальної терапії відмічалось лише у 1 хворого із загостренням ХОЗЛ.

У зв'язку із малою кількістю досліджень отримані результати не дають реальної картини змін показників рівня ПКТ у хворих на НП та інфекційне загострення ХОЗЛ, однак можливо зробити попередні висновки:

Результати проведеного клінічного дослідження довели ефективність застосування ПКТ, як маркера бактеріального процесу та предиктора тяжкості стану, у хворих на НП.

Не спостерігалось кореляції між клініко-лабораторними ознаками загострення ХОЗЛ та рівнем ПКТ, що можливо обумовлено обмеженістю інфекційного процесу.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гельфанд Б. Р., Сергеева Н. А., Бурневич С. З., Бражник Т. Б. Роль прокальцитонина в дифференциальной диагностике системной воспалительной реакции при деструктивном панкреатите // Интернет ресурс <http://esus.ru/php/content.php?id=5557>.
2. Гендрель Д., Бошон К. Прокальцитонин как маркер бактериальных инфекций // Интернет ресурс <http://medafarm.ru/php/content.php?id=1471>.
3. Зубарев А. С. Прокальцитонин — качественно новый параметр для диагностики сепсиса и тяжелой инфекции // Интернет ресурс <http://www.usma.ru/unit/anestiz/works/obzor.html>.
4. Наказ №128 від 19.03.2007 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія".
5. Прокальцитонин — новый показатель в диагностике тяжелой инфекции (биохимия, физиологические свойства, определение, сравнение с другими показателями) / Васильев Г. А., Мищенко Д. Л., Шлапак И. П., Васильев А. Г. // Украинский медицинский часопис. — 2001. — №4. — С. 129–138.
6. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии / Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И., Бражник Т. Б. и др. // Вестник интенсивной терапии. — 2003. — №1, 2. Интернет ресурс: <http://www.siar.ru/data/userfiles/new%20laboratory%20diagnostic>.
7. Синопальников А. И., Козлов Р. С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: Руководство для врачей — М.: Премьер МТ, Наш город, 2007. — 352 с.
8. Antibiotic Treatment of Exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy / Stolz D., Christ-Crain M., Bingisser R. et al. // Chest. — 2007. — V.131. — P. 9–19.
9. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections / Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. // Eur. Respir. J. — 2005. — V.26. — P. 1138–1180.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report 2006. Date last updated: November 2006. (GOLD website www.goldcopd.com/workshop/index.html).
11. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial / Christ-Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R., et al. // Lancet. — 2004. — V. 363. — P. 600–607.
12. Karchevskaya N., Koutsenko M., Chuchalin A. Dependence between procalcitonin level and pneumonia risk classes // 17th ERS Annual Congress (Abstracts). — 2007. — P. 462.
13. Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis / Smith M., Suputtamongkol Y., Chaowagul W. et al. // Clin. Infect. Dis. — 1995. — V. 20. — P. 641–645.
14. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes / Kruger S., Ewig S., Marre R. et al. // Eur. Respir. J. — 2008. — V.31. — P. 349–355.
15. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study / Chan Y-L., Tseng C-P., Tsay P-K. et al. // Crit. Care. — 2004. — V.8. — P. 12–120.
16. Procalcitonin-guided assessment of bacterial etiological role in patients admitted for severe COPD exacerbations: a double-blind study / Dal Negro R., Caputo M., Bertacco S. et al. // 17th ERS Annual Congress (Abstracts). — 2007. — P. 224.

ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ПРОКАЛЬЦИТОНІНУ ЯК МАРКЕРА БАКТЕРІАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ ТА ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Т. О. Перцева, О. В. Плеханова,
В. В. Дмитриченко, О. В. Братусь,
Н. М. Петрик

Резюме

За результатами дослідження вмісту прокальцитоніну (ПКТ) у 18 хворих на інфекційне загострення ХОЗЛ та 9 хворих на негоспітальну пневмонію доведена ефективність застосування його визначення як маркера бактеріального процесу та предиктора тяжкості стану у хворих на НП. Відсутність кореляції між клініко-лабораторними ознаками загострення ХОЗЛ та рівнем ПКТ можливо обумовлена обмеженістю інфекційного процесу.

PROGNOSTIC VALUE OF PROCALCITONINE AS A MARKER OF BACTERIAL INFECTION IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

T. O. Pertseva, O. V. Plehanova,
V. V. Dmytrychenko, O. V. Bratus,
N. M. Petryk

Summary

The effectiveness of evaluation of procalcitonine level as a marker of bacterial infection and predictor of the disease severity was confirmed by the results of examination of 18 patients with infectious exacerbation of COPD and 9 patients with community-acquired pneumonia. The lack of correlation between clinical-laboratory signs of infectious exacerbation of COPD and the level of procalcitonine was probably caused by limited extent of infection.