

Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Белослудцева
РОЛЬ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ (ПРОКАЛЬЦИТОНІНУ
ТА С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ) У ДИФЕРЕНЦІАЛЬНІЙ ДІАГНОСТИЦІ
ТЯЖКИХ НЕГОСПІТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Проблема ведення хворих на негоспітальну пневмонію (НП) є дуже актуальною на сьогоднішній день у зв'язку з ростом захворюваності та летальності. Зміна етіологічного спектра збудників, зниження імунологічного захисту пацієнтів і зростання супутньої патології призводять до збільшення кількості випадків тяжкої негоспітальної пневмонії (ТНП) та летальних випадків. За літературними даними летальність при ТНП становить більше 40 % [1].

Незважаючи на успіхи сучасної медицини, диференціальна діагностика ТНП утруднена. Найчастіше за ТНП можуть прийматися тяжка кардіальна патологія, тромбоемболія легеневої артерії, новоутворення легенів, лікарські пневмопатії та інші захворювання, що супроводжуються вираженою дихальною недостатністю [9].

Враховуючи, що основним патогенетичним механізмом пневмонії є запалення, продовжується вивчення ролі факторів системного запалення в якості маркерів диференціальної діагностики ТНП (прокальцитонін (ПКТ), С-реактивний протеїн (СРП), інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин тощо) [7, 11, 15].

Поліорганне ураження при ТНП ускладнює об'єктивну оцінку стану хворих. Передбачається, що тяжкість захворювання відображає виділення хворих на пневмонію з синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ). В його основі лежить дисрегуляція імунної відповіді та гіперпродукція цитокінів. При ТНП з ССЗВ включаються додаткові патологічні механізми, такі як ендотеліальна дисфункція, збільшення судинної проникності, вихід клітинних елементів крові в тканини, гіперкоагуляція, порушення регуляції судинного тону та інші, що призводять до порушення мікроциркуляції в різних органах з розладами їх функції, падіння артеріального тиску і появи різноманітної клінічної симптоматики. В цих умовах ерадикація інфекції вже не завжди може вплинути на відновлення життєво важливих функцій. Таким чином, ведення септичного хворого з системними розладами вимагає системного підходу, корекції численних патогенетичних механізмів. Саме тому ТНП займає особливе місце в ряду пневмоній, оскільки вимагає якісно іншого підходу до діагностики та терапії [14].

Враховуючи, що відстрочування призначення антибіотики навіть на 4 години достовірно підвищує ризик смерті пацієнтів з клінікою ТНП [8], дуже актуальним є пошук швидкого маркера, що підтверджує бактеріальну етіологію запалення в легенях.

В останні роки особливу увагу світових вчених став привертати ПКТ, сироватковий рівень якого підвищується при тяжкій бактеріальній інфекції [2, 7].

ПКТ — це пептидний гормон, попередник кальцитоніну, що синтезується з препрокальцитоніну переважно парафолікулярними С-клітинами щитовидної залози. При інфекціях ПКТ виробляється також в легенях, печінці, нирках, адипоцитах та м'язах різними типами клітин, зокрема, паренхімальними (при септичних станах весь організм може розглядатися як ендокринна залоза); причому, це не призводить до збільшення рівня або активності кальцитоніну в плазмі крові [13].

При запальному процесі, викликаному бактеріальними і грибковими інфекціями, а також найпростішими, рівень ПКТ в крові зростає протягом 6–12 годин, при цьому синтез ПКТ індукується ендотоксинами мікроорганізмів, на тлі попереднього підвищення рівнів прозапальних цитокінів, особливо інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлин альфа [10].

У нормі концентрація ПКТ в плазмі становить менше 0,1 нг/мл. При локальних бактеріальних інфекціях без системних проявів рівень ПКТ зростає незначно (0,3–1,5 нг/мл). При тяжких вірусних інфекціях, або запальних реакціях неінфекційного походження, рівні ПКТ або не збільшуються взагалі, або показують лише помірне збільшення. Рівень ПКТ від 0,5 до 2 нг/мл знаходиться в «сірій зоні», в якій діагноз системного бактеріального запалення з упевненістю поставити не можна. Рівень ПКТ вище 2 нг/мл з високою ймовірністю свідчить про інфекційний процес із системним запаленням; бактеріальною, паразитарною або грибковою інфекцією з наявністю системних проявів. У пацієнтів з сепсисом, тяжким сепсисом і септичним шоком концентрація ПКТ може зростати до 1000 нг/мл (в 1000 разів) [14].

Однак, діагностична значимість ПКТ та СРП при тяжкій негоспітальній пневмонії різної етіології вивчена недостатньо.

Саме тому метою нашого дослідження було обґрунтувати підходи до оптимізації тактики ведення хворих на негоспітальну пневмонію тяжкого перебігу в залежності від етіологічного фактора з урахуванням рівнів маркерів системного запалення (сироваткові рівні прокальцитоніну, С-реактивного протеїну).

Матеріали та методи досліджень

У дослідження було включено 40 хворих, які були госпіталізовані до ВРІТ з діагнозом негоспітальна пневмонія IV категорії (середній вік — $(55 \pm 2,97)$ років, чоловіків — 26 (65 %), жінок — 14 (35 %)). Формулювання клінічного діагнозу НП проводилось згідно з національними рекомендаціями [4]. Під час спостереження за хворими було проведено уточнення клінічного діагнозу.

Методи дослідження включали аналіз об'єктивних даних, результатів загальноклінічних методів дослід-

жень (загальний аналіз крові, харкотиння, рентгенограма органів грудної порожнини). Для оцінки тяжкості захворювання та визначення ризику щодо потреби в респіраторній підтримці та вазопресорах була використана бальна оцінка даних за шкалою SMRT-CO [12], згідно з якою дуже низький ризик відповідав 0 балам, низький ризик 1 балу, середній ризик 2 балам, високий ризик 3 балам, дуже високий — 4 та вище.

Ідентифікація етіологічного агента проводилась шляхом мікробіологічного аналізу харкотиння хворих та експрес-діагностики респіраторних збудників у харкотинні за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (*Haemophilus spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus spp.*, *Legionella spp.*; *Pneumocystis jirovecii*).

Виразність системного запалення оцінювалась шляхом визначення сироваткових рівнів ПКТ високочутливим методом імунохімічної електрохемілюмінесценції за допомогою тест-систем «ElecSys PCT» фірми «B.R.A.H.M.S», Німеччина, використовуючи імунохімічний електрохемілюмінесцентний аналізатор «Cobas E411» («RocheDiagnostics GmbH», Німеччина) та СРП ультрачутливим методом. Для цього проводився забір венозної крові в першу добу стаціонарного лікування. Оцінка параметрів проводилась відносно встановлених норм [14].

Оцінка ВІЛ-статусу проводилась шляхом експрес-тестування крові хворих за допомогою СІТО TEST HIV 1/2 («Фармаско», Україна).

Усі хворі дали письмову згоду на проведення усіх досліджень.

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017-641-9475201-57075) та STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [3, 5].

Результати та їх обговорення

Усі обстежені хворі при надходженні до ВРІТ мали одну або декілька ознак ТНП в сукупності з рентгенологічним висновком про наявність інфільтративних змін у легенях. Проте у 5 хворих при наявності сумнівних рентгенологічних ознак, клінічних даних на користь бактеріальної пневмонії було недостатньо. Після проведення додаткових методів досліджень (ідентифікація етіологічного збудника в мокротинні, вимірювання сатурації крові киснем, комп'ютерна томографія, ехокардіограма, визначення сироваткових рівнів тропонінів та Д-димеру) та негативної відповіді на антибактеріальну терапію клінічні дані були верифіковані та визначені тяжка серцева недостатність (1 хворий), гострий інфаркт міокарду (1 хворий), новоутворення легень (1 хворий), тромбоемболія легеневої артерії (1 хворий), тяжке хронічне обструктивне захворювання легень (1 хворий). Відзначався помірний лейкоцитоз, а середній рівень СРП був підвищеним і складав $(62,23 \pm 32,9)$ мг/л. Привернуло увагу те, що у цих хворих сироватковий рівень ПКТ не відрізнявся від нормальних значень (до 0,5 мг/мг), $(0,169 \pm 0,093)$ мг/мл, що вказувало на відсутність бактеріального агента. Результати обстеження вищезазначених хворих були виключені з подальшого аналізу проведеної роботи.

Таким чином, основну групу дослідження склали 35 хворих на ТНП.

Згідно з виділеним етіологічним фактором хворі були розділені на 2 підгрупи: 1 — 27 (77,1 %) хворих на ТНП ВІЛ-негативних; 2–8 (22,9 %) хворих на ТНП ВІЛ-позитивних (6 з яких мали пневмоцистну пневмонію, 2 — пневмококову).

Характеристика обстежених хворих у підгрупах представлена в табл.

Таблиця

Характеристика обстежених хворих у підгрупах за спектром виділених мікроорганізмів, бальною оцінкою за шкалою SMRT-CO, сироватковими рівнями ПКТ, СРП

Підгрупи обстежених	Показник			
	виділені мікроорганізми	кількість балів за шкалою SMRT-CO	сироватковий рівень СРП, мг/л	сироватковий рівень ПКТ, нг/мл
1 (n = 27)		4,03±0,49*	246,12±29,2*	14,51±4,21*
	<i>Staphylococcus aureus</i> (n=2),	2; 9	375; 305	8,97; 9,7
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=1),	3	260	2,2
	Мікст-інфекція (<i>Streptococcus spp.</i> + <i>Neisseria meningitidis</i>) (n=1),	5	39,8	5,5
	Мікст-інфекція (<i>Streptococcus spp.</i> + <i>Neisseria meningitidis</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>) (n=1)	7	320	4,67
2 (n = 8)	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (n=6),	5,5±0,8*	12,62±4,1*	0,31±0,08*
	<i>Streptococcus spp.</i> (n=2)	3; 4	468; 320	26,9; 1,75

Примітка: * - $p_{1-2} < 0,05$ за U-критерієм Манна — Уїтні

Серед 27 хворих підгрупи 1 у 13 було проведення ідентифікацію збудника, в 9 випадках агент вдалося виділити. Найбільш розповсюдженим збудником ТНП виявився пневмокок (n = 4). Зустрілися також 2 випадки ТПН, викликані золотистим стафілококом, 1 випадок — синьо-гнійною паличкою та 2 випадки мікст-інфекції: *Streptococcus spp.* + *Neisseria meningitidis* та *Streptococcus spp.* + *Neisseria meningitidis* + *Staphylococcus aureus*.

З таблиці видно, що найбільш інформативним є порівняння даних хворих підгрупи 1 з хворими 2 підгрупи, що перенесли пневмоцистну пневмонію, тоді як хворі підгрупи 2 з пневмококовою пневмонією мали дані, східні з даними пацієнтів підгрупи 1.

За результатами бальної оцінки шкали SMRT-CO хворі підгрупи 1 мали високий ризик потреби в респіраторній підтримці та вазопресорах, в той час як хворі 2 підгрупи, що переносили пневмоцистну пневмонію, — дуже високий ризик ($p=0,01$ за U-критерієм Манна-Уїтні). Слід зазначити, що всі хворі з пневмоцистною

пневмонією померли.

Сироватковий рівень СРП у хворих підгрупи 1 значущо відрізнявся від нормальних величин та склав ($246,12 \pm 29,2$) мг/л проти 10 мг/л ($p < 0,001$ за U-критерієм Манна — Уїтні), що перевищує прийняту норму більш ніж в 20 разів. Тоді як у хворих другої підгрупи за наявності пневмоцистної пневмонії рівень СРП майже не перевищує норму ($12,62 \pm 4,1$ мг/л), а саме у 4 пацієнтів з 6 знаходиться в межах норми. Медіани, квартилі та викиди сироваткового рівню СРП в підгрупах хворих представлені на рис. 1.

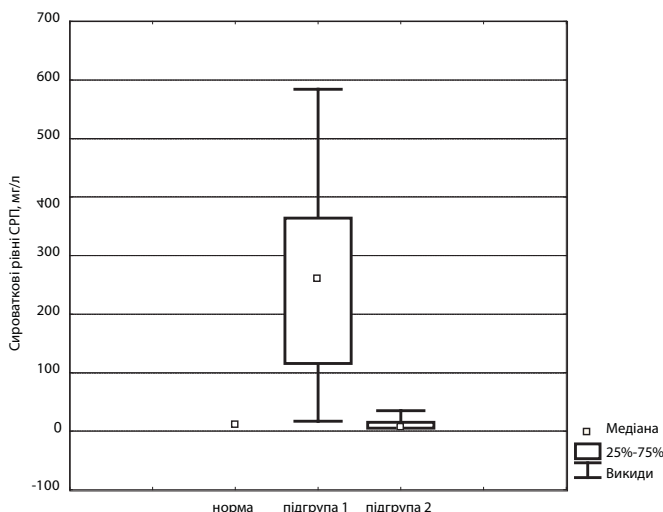


Рис 1. Сироваткові рівні СРП в підгрупах хворих, мг/л

Середній рівень ПКТ підгрупи 1 склав ($14,51 \pm 4,21$) нг/мл, що значущо перевищує прийняту норму (0,1 нг/мл) ($p < 0,001$ за U-критерієм Манна — Уїтні). Привернуло увагу те, що у 9 хворих (33,3 %) цей показник був вищим за норму більше, як у 100 разів. У хворих підгрупи 2 за наявності пневмоцистної пневмонії рівень ПКТ також перевищував норму, становив ($0,31 \pm 0,08$) нг/мл, проте відрізнявся від неї лише у 3–4 рази та достовірно був нижчим від рівня в підгрупі 1 ($p < 0,001$ за U-критерієм Манна — Уїтні). Медіани, квартилі та викиди сироваткового рівню ПКТ в підгрупах хворих представлені на рис. 2.

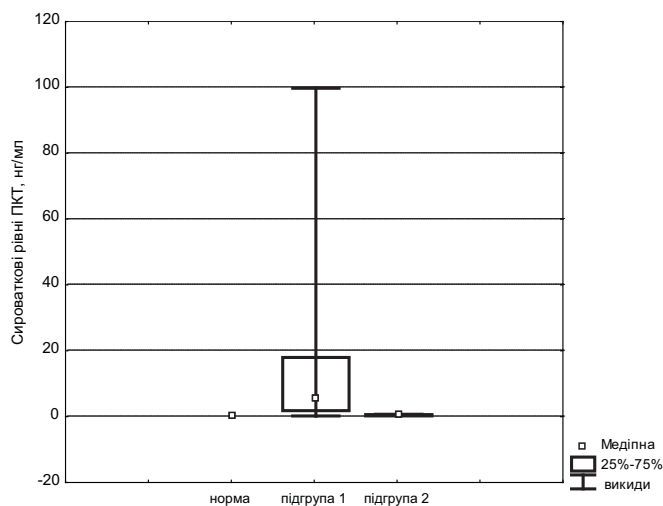


Рис 2. Сироваткові рівні ПКТ в підгрупах хворих, нг/мл

Для пацієнтів підгрупи 2 рівень ПКТ корелював з рівнем СРП ($R = 0,5$, $p < 0,01$).

Таким чином, у 29 з 35 хворих за наявності бактеріального збудника ТНП, незалежно від наявності ВІЛ, сироваткові рівні ПКТ та СРП значно перевищували норму. Проте, пневмоцистна пневмонія у ВІЛ-інфікованих не супроводжується значним збільшенням рівнів цих маркерів.

Висновки

Визначення сироваткового рівню ПКТ може бути рекомендовано для диференціальної діагностики ТНП в першу добу знаходження у ВРІТ.

Сироваткові рівні ПКТ і СРП можуть бути використані в якості етіологічних маркерів ТНП:

- при підвищенні рівнів ПКТ до 10–15 нг/мл та СРП до 200–250 мг/л можна рекомендувати продовжити антибактеріальну терапію;

- при незначному підвищенні ПКТ до 0,2–0,4 нг/мл і нормальному значенні СРП необхідно виключити імунodefіцитний стан та при необхідності призначити специфічну, в тому числі протипневмоцистну терапію, та провести додаткове обстеження хворих;

- при нормальному рівні ПКТ незалежно від рівня СРП необхідно продовжити діагностичний пошук для виключення іншої патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев, С. Н. Тяжелая внебольничная пневмония [Текст] / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 5. — С. 1–11.
2. Гельфанд, Б. Р. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-сплетических осложнений в хирургии [Текст] / Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов // Вестник интенсивной терапии. — 2003. — № 2. — С. 2–5.
3. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. — К.: Морион, 2000. — 320 с. — ISBN 966-7632-16-4. МедиаСфера, 2002. — 312 с.
4. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Текст]: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. — Київ, 2007. — 146 с.
5. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О. Ю. Реброва. — Москва: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
6. Christ-Crain, M. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators [Text] / M. Christ-Crain, B. Muller // European Respiratory Journal. — 2007. — Vol. 30 (3) — P. 556–573.
7. Christ-Crain, M. Procalcitonin and Pneumonia: Is it a Useful Marker? [Text] / M. Christ-Crain, B. Muller // Current Infectious Disease Reports. — 2007 — Vol. 9 (3) — P. 233–240.
8. Ewig, S. Severity assessment in community-acquired pneumonia [Text] / S. Ewig, H. Schafer // European Respiratory Journal. — 2000. — Vol. 16 — P. 1193–1201.
9. Kuru, T. Nonresolving or slowly resolving pneumonia [Text] / T. Kuru, J.P. Lynch // Clinics In Chest Medicine. — 1999. — Vol. 20 — P. 623.
10. Linscheid, P. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue [Text] / P. Linscheid, D. Seboek // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144 — P. 5578–5584.
12. Mira, J-P. The role of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy [Text] / J-P. Mira, P-R. Burgel // Critical Care. — 2008. — Vol. 12 — P. 1–7.
13. Patrick, G. P. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia [Text] / G. P. Patrick Charles, R. Wolfe, M. Whitby // Clinical Infectious Diseases. — 2008. — Vol. 47 (3) — P. 375–384.
14. Pecile, P. Procalcitonin — a marker and mediator of inflammation [Text] / P. Pecile, E. Miorin, C. Romanello // Acta Chir Plast. — 2005. — Vol. 47 (2) — P. 51–54.

15. Schuetz, P. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections [Text] / P. Schuetz, M. Christ-Crain, B. Muller // Current Opinion in Critical Care. — 2007. — Vol. 13 (5) — P. 578–585.
16. Simon, L. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis [Text] / L. Simon, F. Gauvin, DK. Amre // Clinical Infectious Diseases. — 2004. — Vol. 39 (2) — P. 206–217.

РОЛЬ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ (ПРОКАЛЬЦИТОНИНА И С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА) В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТЯЖЕЛЫХ НЕГОСПИТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Т. А. Перцева, Т. В. Киреева, К. О. Белослудцева

Резюме

Несмотря на успехи современной медицины, дифференциальная диагностика тяжелой негоспитальной пневмонии (ТНП) затруднена. Учитывая то, что основным патогенетическим механизмом пневмонии является воспаление, продолжается изучение роли факторов системного воспаления в качестве маркеров дифференциальной диагностики ТНП (прокальцитонин (ПКТ), С-реактивный протеин (СРП)).

Исследование сывороточного уровня ПКТ рекомендуется для быстрой дифференциальной диагностики ТНП в первые сутки нахождения больного в ОРИТ. Сывороточные уровни ПКТ и СРП могут быть использованы в качестве этиологических маркеров тяжелой негоспитальной пневмонии: при повышении уровня ПКТ до 10–15 нг/мл, СРП до 200–250 мг/л можно рекомендовать продолжить антибактериальную терапию, при

незначительном повышении ПКТ до 0,2–0,4 нг/мл и нормальном значении СРП необходимо исключить иммунодефицитное состояние и назначить специфическую терапию, при нормальном уровне ПКТ независимо от уровня СРП необходимо продолжить диагностический поиск для исключения другой патологии.

THE ROLE OF SYSTEMIC INFLAMMATION MARKERS (PROCALCITONIN AND C-REACTIVE PROTEIN) IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SEVERE COMMUNITY- ACQUIRED PNEUMONIA

T. O. Pertseva, T. V. Kyreeva, K. O. Belosludceva

Summary

Despite the advances of modern medicine, differential diagnosis of severe community-acquired pneumonia (CAP) is still difficult. Given that the main pathogenetic mechanism of pneumonia is an inflammation, the systemic inflammation factors such as procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) may be used as the markers for differential diagnosis of severe CAP.

The evaluation of serum procalcitonin level is recommended for rapid differential diagnosis of severe CAP within the first day of admission of patient to ICU. Serum levels of PCT and CRP can be used as an etiological markers of severe CAP. The level of PCT of 10–15 ng/ml and CRP of 200–250 mg/l suggest the continuation of antibiotic therapy. In cases when PCT is decreased slightly (0,2–0,4 ng/ml) and CRP is within normal range an immunodeficiency condition should be considered. With normal PCT, regardless of the level of CRP, a further diagnostic investigation should be continued to exclude other pathology.