

УДК 616.94-022.7-002.3-053.2-078:57.083

ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВЫЙ ТЕСТ И ТАКТИКА НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ ДЕТЯМ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРОЦЕССАМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Веселов С.Ю., Гиматдинова Е.В.

Башкирский государственный университет, Уфа, e-mail: Gimatdinova-75@mail.ru

Избыточное назначение антибиотиков для защиты больных от предполагаемой бактериальной инфекции способствует распространению резистентных штаммов микроорганизмов, а также сенсбилизации пациентов. С другой стороны, антибиотикотерапия необходима в случае точного установления этиологической роли бактериальной микрофлоры. Авторами на основе определения концентрации прокальцитонина (ПКТ) предложен подход для принятия решения о назначении антибиотиков детям с воспалительными процессами бактериальной и не бактериальной природы различной тяжести и локализации. Показано, что при концентрации ПКТ менее 0,3 нг/мл следует исключить использование антибиотиков, так как такой уровень биомаркера регистрировался только у больных с воспалением не бактериальной природы. Определено оптимальное пороговое значение ПКТ (> 0,4 нг/мл) для возможного применения антибиотиков в случае предполагаемой локальной бактериальной инфекции. При воспалительных процессах с тяжелым клиническим течением, когда концентрация ПКТ в крови превышает 1 нг/мл, однозначно рекомендуется назначение антибиотиков.

Ключевые слова: прокальцитонин, воспалительные процессы различной этиологии, антибиотикотерапия, резистентность к антибиотикам

PROCALCITONIN TEST AND TACTICS OF ANTIBIOTICS PRESCRIPTION FOR CHILDREN WITH INFLAMMATION OF DIFFERENT ETIOLOGY

Veselov S.Y., Gimatdinova E.V.

Bashkir State University, Ufa, e-mail: Gimatdinova-75@mail.ru

Excessive prescription of antibiotics for protection of patients against putative bacterial infection contributes to widespread of resistant strains of microorganisms as well as organism sensitization. On the other hand antibiotic therapy is necessary in case of discovery of bacteria being etiological agent. Authors proposed an approach for making a decision about prescribing antibiotics to children with inflammation of bacterial and non-bacterial nature of different severity and localization on the basis of assessment of procalcitonin (PCT). It is shown that at concentration of PCT below 0,3 ng/ml antibiotics should be excluded, since this level of biomarker was detected only for patients with non-bacterial inflammation. There was determined the threshold value for PCT (> 0,4 ng/ml) for justified application of antibiotics in case of putative local bacterial infection. Treatment with antibiotics is definitely recommended under inflammation with severe clinical symptoms when concentration of PCT exceeds 1 ng/ml.

Keywords: procalcitonin, inflammation of different etiology, antibiotic therapy, bacterial antibiotic resistance

Бактериальные инфекции в процессе лечения в большинстве случаев требуют использования антибиотиков. С другой стороны, в клинической практике достаточно часто встречается избыточное назначение антибиотиков, что способствует распространению резистентных штаммов микроорганизмов, приводит к снижению иммунитета у больных и сенсбилизации организма. Микробиологические методы установления этиологического агента при инфекции достаточно сложны и требуют много времени для их проведения [5]. Поэтому поиск чувствительных и специфичных маркеров бактериальной инфекции является актуальной задачей. В ряде работ было показано, что уровень прогормона прокальцитонина (ПКТ) в крови значительно возрастает только при бактериальных инфекциях [1, 2, 4]. Группа исследователей из Швейцарии предложила алгоритм применения антибиотиков при инфекции нижних дыхательных путей на основании уровня ПКТ в крови [7]. Однако воспалительные процессы, которые встречаются в клиниче-

ской практике, далеко не ограничиваются патологией дыхательной системы.

Целью данной работы явилась оценка возможности использования теста на ПКТ для принятия решения о назначении антибиотиков детям с воспалительными процессами бактериальной и не бактериальной природы различной тяжести и локализации.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе иммунологической лаборатории с отделением клинической иммунологии РДКБ г. Уфы. В исследование включены 90 больных, в возрасте от 2 дней жизни до 13 лет, которые на основании клинических симптомов и лабораторных данных были разделены на 3 нозологические группы:

группа 1 – $n = 30$ – вирусная инфекция, хронические воспалительные заболевания неинфекционной природы;

группа 2 – $n = 30$ – локальные бактериальные гнойно-воспалительные очаги средней степени тяжести без системных проявлений;

группа 3 – $n = 30$ – тяжелая бактериальная инфекция, сепсис.

Исследования крови на ПКТ проводили как до начала антибактериальной терапии, так и в день

смены антибиотика. Содержание прокальцитонина в плазме больных определяли иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Ciba-Corning MagicR Lite II, Bayer с использованием диагностического набора «Прокальцитонин-ЛюмиТест®» производства компании «БРАМС АГ», Германия.

Статистическая обработка данных производилась в операционной системе Windows XP (Microsoft Corp., США) при помощи программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Определение достоверности различий между группами проводили с помощью методов непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы. Достоверность различий оценивали с помощью теста Манна-Уитни (U-test). Значения $p < 0,05$ приняты статистически значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты распределения больных детей с различным диагнозом в 3-х обозначенных группах.

Таблица 1

Нозологические формы заболеваний у детей в группах с воспалительными процессами различной тяжести

Диагноз	Количество
Группа 1 (n = 30)	
Острая респираторная вирусная инфекция	15
Ювенильный ревматоидный артрит	2
Аутоиммунный гепатит	2
Ротавирусная инфекция	2
Реактивный артрит	2
Атопический дерматит	2
Генерализованная ЦМВИ инфекция	2
Бронхиальная астма	2
Аскаридоз	1
Группа 2 (n = 30)	
Бактериальная пневмония средней степени тяжести	23
Энтероколит	1
Инфильтрат локтевого сустава	1
Верхнечелюстной синусит	2
Гнойный острый средний отит	2
Гнойный эндобронхит	1
Группа 3 (n = 30)	
Острый гематогенный остеомиелит	5
Острый гангренозный аппендицит	2
Деструктивная пневмония	5
Мастоидит	1
Бронхопневмония тяжелой степени тяжести	2
Бактериальный сепсис	15

Как видно из данных таблицы, пациенты имели самый широкий спектр воспалительных процессов бактериальной и не бактериальной природы. Причем, в первой

группе чаще других нозологических форм регистрировалась ОРВИ, во второй группе – бактериальная пневмония средней тяжести и, наконец, в группе с тяжелой бактериальной инфекцией – бактериальный сепсис. Проведенные исследования показали, что самое высокое среднее значение (медиана) ПКТ – 2,57 нг/мл и максимальная концентрация ПКТ – 136,7 нг/мл установлены у больных с тяжелой бактериальной инфекцией (рис. 1).

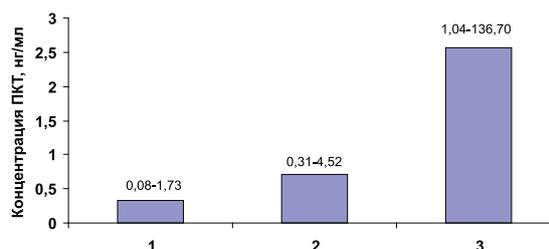


Рис. 1. Средний уровень (медиана) и пределы колебаний значений ПКТ у детей с различными воспалительными процессами (различия между всеми группами статистически достоверны, $p < 0,05$)

Более низкий уровень прогормона наблюдался у больных с локальной бактериальной инфекцией – 0,71 нг/мл, в группе пациентов с воспалением не бактериальной природы средняя концентрация ПКТ составила только 0,32 нг/мл. Различия во всех исследуемых группах были статистически достоверными ($p < 0,05$). Похожие результаты приводятся другими авторами [6].

На следующем этапе наших исследований проводилось определение оптимального порогового значения уровня ПКТ (L) для принятия решения о назначении антибактериальной терапии. Распределение количества больных по группам в зависимости от концентрации ПКТ представлено в табл. 2.

Из данных табл. 2 видно, что нет ни одного больного в группах с бактериальной инфекцией, у которого концентрация ПКТ в крови была бы ниже 0,3 нг/мл. Следовательно, можно, согласно этим данным, сделать заключение, что пациентам с таким уровнем ПКТ ($\leq 0,3$ нг/мл) антибиотики не рекомендуются. Все шестьдесят больных с бактериальными инфекциями имели концентрацию ПКТ в крови более 0,3 нг/мл. Однако, если выбрать этот уровень ПКТ для назначения антибиотиков, то препарат получат более половины пациентов с не бактериальным воспалительным процессом. Если увеличить пороговый уровень ПКТ, при котором будут рекомендованы антибиотики, то соответственно уменьшится количество детей в группе 1, получивших антибиотики, в которых они не нуждаются.

Но при этом также будет возрастать количество детей в группе с локальной бактериальной инфекцией не получивших антибиотик. Так, например, при концентрации ПКТ более 0,4 нг/мл антибиотик не получают 60% детей первой группы, при концентрации более 1 нг/мл – 87%, но при этом не назначают антибиотик 13 и 70%, соответственно, больным второй группы. Из при-

веденной таблицы видно, что, по-видимому, оптимальным значением ПКТ для решения о назначении антибиотика является концентрация > 0,4 нг/мл. При этом пороговом значении прогормона большей части больных первой группы антибиотик будет не назначен, и, наоборот, преобладающая часть больных второй группы его получит (рис. 2).

Таблица 2

Распределение больных по группам в зависимости от уровня ПКТ (L)

Уровень ПКТ (L), нг/мл	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 30)		Группа 3 (n = 30)	
	Количество больных с ПКТ > L	%	Количество больных с ПКТ > L	%	Количество больных с ПКТ > L	%
0,08–0,3	14	47	0	0	0	0
> 0,3	16	53	30	100	30	100
> 0,4	12	40	26	87	30	100
> 0,5	11	37	20	67	30	100
> 0,6	8	27	16	53	30	100
> 0,8	5	17	13	43	30	100
> 1,0	4	13	9	30	30	100

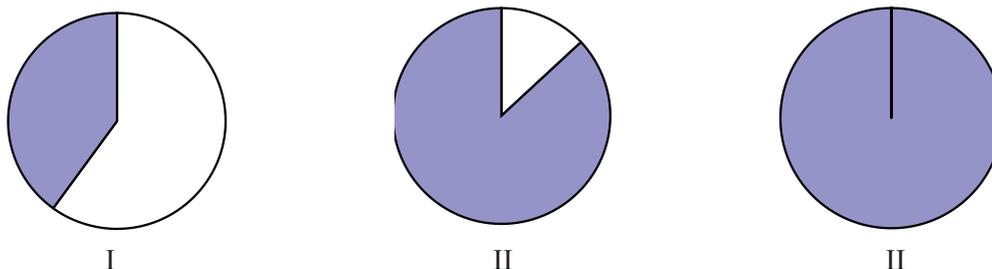


Рис. 2. Доля детей в группах, которым предположительно не будет назначен антибиотик (белый сектор) при пороговом значении ПКТ > 0,4 нг/мл

Конечно, это только рекомендательные цифры, относящиеся к группам с воспалительными процессами не бактериальной природы и воспалительными процессами, связанными с локальными бактериальными инфекциями. Окончательное решение о назначении антибиотика должен принимать врач, учитывая другие лабораторные и клинические показатели. Что касается группы с тяжелой бактериальной инфекцией, то в ней все пациенты имели уровень ПКТ выше 1 нг/мл. По этой причине при воспалительных процессах, с тяжелым клиническим течением, в случае установления концентрации ПКТ в крови более 1 нг/мл, однозначно рекомендуется назначение антибиотиков.

Сходные, хотя и не идентичные пороговые значения ПКТ для выбора тактики терапии предлагают Schuetz с соавт. [7]. Указанные исследователи считают, что при концентрации биомаркера менее 0,25 нг/мл антибиотики не требуются. Применение антибактериальных препаратов рекоменду-

ется начинать с момента, когда уровень ПКТ в крови возрастает до 0,25–0,5 нг/мл. Некоторое несоответствие абсолютных величин пороговых значений, рекомендованных этими авторами и нами, может объясняться тем, что мы анализировали результаты, полученные при изучении не только воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей. Вместе с тем, тот факт, что и при более широком спектре воспалительных процессов выявляются подобные закономерности, подтверждает перспективность ПКТ-теста при выборе тактики их лечения. Следует также отметить, что приведенные рекомендации могут оказаться применимы и для взрослых пациентов, поскольку установлено, что концентрация ПКТ у больных с воспалительными процессами не зависит от возраста [3].

Заключение

Таким образом, на основе определения уровня ПКТ в крови нами предложены подходы для принятия решения о назначе-

нии антибиотиков больным с различными воспалительными процессами. При учете этого лабораторного показателя возможно снижение избыточного применения антибиотиков, что положительно скажется на предотвращении появления резистентных штаммов микроорганизмов, а также позволит снизить расходы на лечение. Наряду с этим значительно ускорится назначение антибиотиков при инфекционно-воспалительных процессах. Это, в свою очередь, будет способствовать предотвращению прогрессирования инфекции, развития тяжелых гнойно-септических осложнений, что повлияет на показатели летальности в отделениях интенсивной терапии.

Список литературы

1. Диагностические и прогностические возможности прокальцитонина и С-реактивного белка при различных инфекционно-воспалительных процессах у детей / Е.В. Гиматдинова, Р.М. Хайруллина, М.И. Гарипова, Ю.М. Сотникова, С.Ю. Веселов // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – №10. Ч.2. – С. 280–280.
2. Определение уровня прокальцитонина крови в педиатрической практике / Г.А. Лыскина, И.А. Дронов, Г.В. Тугаринова, Т.М. Фоменко // *Педиатрия*. – 2006. – №4. – С. 32–44.
3. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count / J. Casado-Flores, A. Blanco-Quirós, J. Asensio, E. Arranz, J.A. Garrote, M. Nieto // *Pediatr Crit Care Med*. – 2003. – P. 190–195.
4. Gendrel D., Bohuon C. Procalcitonin as marker of bacterial infection // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2003. – Vol. 19. – P. 679–688.
5. Gramm H.J., Dollinger P., Beier W. Procalcitonin-A new marker of host inflammatory response. Longitudinal studies in patients with sepsis and peritonitis // *Chir. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 11 (Suppl. 2). – P. 51–54.
6. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever / M.H. Kim, G. Lim, S.Y. Kang, W.I. Lee, J.T. Suh, H.J. Lee // *Yonsei Medical Journal*. – 2011. – Vol. 52, №2. – P. 276–281.
7. Guidance of antibiotic therapy with procalcitonin in lower respiratory tract infections. / P. Schuetz, M. Christ-Crain, W. Albrich, W. Zimmerl, B. Mueller // *Virulence*. – 2010. – Vol. 1. – P. 88–92.

References

1. Gimatdinova E.V., Khayrullina R.M., Garipova M.I., Sotnikova Y.M., Veselov S.Y. *Diagnosticheskie i prognosticheskie vozmozhnoti prokaltsitonina i C-reaktivnogo belka pri razlichnykh infektsionno-vozpalytelnykh protsessakh u detey* [Procalcitonin test and tactics of antibiotics prescription for children with inflammation of different ethiology]. *Fundamentalnye issledovaniya- Fundamental research*, 2011, no.10, ch.2, pp. 280–282.
2. Lyskina G.A., Dronov I.A., Tugarinova G.V., Fomenko T.M. *Opredelenie urovnya prokaltsitonina krovi v pediatricheskoy praktike* [Procalcitonin level determination in pediatrics]. *Pediatriya*. – Pediatrics, 2006, no. 4, pp. 32–44.
3. Casado-Flores J., Blanco-Quirós A., Asensio J., Arranz E., Garrote J.A., Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med*, 2003, pp. 190–195.
4. Gendrel D., Bohuon C. Procalcitonin as marker of bacterial infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2003, vol.19, pp. 679–688.
5. Gramm H-J, Dollinger P., Beier W. Procalcitonin-A new marker of host inflammatory response. Longitudinal studies in patients with sepsis and peritonitis. *Chir. Gastroenterol.*, 1995, vol. 11 (suppl. 2), pp. 51–54.
6. Kim M.H., Lim G., Kang S.Y., Lee W.I., Suh J.T., Lee H.J. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. *Yonsei Medical Journal*, 2011, vol. 52, no.2, pp. 276–281
7. Schuetz P., Christ-Crain M., Albrich W., Zimmerl W., Mueller B. Guidance of antibiotic therapy with procalcitonin in lower respiratory tract infections. *Virulence*, 10, vol. 1, pp. 88–92.

Рецензенты:

Малиевский О.А., д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет министерства здравоохранения и социального развития РФ», главный детский эндокринолог МЗ РБ, г. Уфа;

Фархутдинов Р.Р., д.м.н., профессор, заведующий Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет министерства здравоохранения и социального развития РФ», г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 16.01.2012.