

О.В. Михайлова, О.В. Ионов, А.Г. Антонов, И.В. Никитина, А.В. Дегтярёва, А.В. Левадная, Д.М. Насонова, М.Л. Алексеева, Т.Ю. Иванец, Д.Н. Дегтярёв

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Диагностическая ценность прокальцитонина и С-реактивного белка при врожденных инфекциях у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении

Контактная информация:

Михайлова Ольга Владимировна, младший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: +7 (495) 438-22-77, e-mail: o_milaya@mail.ru

Статья поступила: 02.02.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Актуальность. Высокая частота инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде у новорожденных с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении обуславливает необходимость ранней диагностики для уменьшения количества осложнений. **Цель:** оценка чувствительности и специфичности С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) при врожденной пневмонии и врожденном сепсисе у новорожденных детей с ЭНМТ и ОНМТ, из них 33 с врожденным сепсисом, 42 с врожденной пневмонией, 85 с основным диагнозом респираторного дистресс-синдрома. В первые 48–72 ч жизни новорожденным проводилось комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, включающее определение концентрации СРБ и ПКТ. **Результаты.** Отмечена невысокая чувствительность СРБ в первые 48–72 ч жизни при врожденном сепсисе и врожденной пневмонии. Однако, при данных патологических состояниях и СРБ, и ПКТ характеризуются высокой специфичностью. Следует также отметить, что ПКТ обладает высокой чувствительностью в первые 48–72 ч жизни у детей с врожденным сепсисом. Кроме того, данный показатель имеет также высокую специфичность (80,6%), что определяет преимущество его изолированного использования по сравнению с СРБ при диагностике врожденного сепсиса у глубоко недоношенных детей. **Заключение.** Максимальная специфичность, достигающая 100%, выявлена при сочетанной оценке СРБ и ПКТ, что определяет целесообразность использования данной комбинации для верификации таких врожденных инфекционных состояний, как сепсис и пневмония, у детей с ЭНМТ и ОНМТ в возрасте 48–72 ч.

Ключевые слова: врожденный сепсис, врожденная пневмония, С-реактивный белок, прокальцитонин, глубоко недоношенные новорожденные.

(Для цитирования: Михайлова О.В., Ионов О.В., Антонов А.Г., Никитина И.В., Дегтярёва А.В., Левадная А.В., Насонова Д.М., Алексеева М.Л., Иванец Т.Ю., Дегтярёв Д.Н. Диагностическая ценность прокальцитонина и С-реактивного белка при врожденных инфекциях у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12 (4): 422–428. doi: 10.15690/pf.v12i4.1423)

ВВЕДЕНИЕ

Неонатальные инфекции уверенно занимают третье место в структуре смертности в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных после тяжелой асфиксии и респираторного дистресс-синдрома [1]. Высокая частота инфекционных осложнений в период ранней неонатальной адаптации у детей с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) привлекает особое внимание. Как правило, у таких детей после рождения отмечается дыхательная недостаточность, природа которой может быть обусловлена как незрелостью легочной системы, так и врожденной пневмонией. При этом рентгенологические изменения легких в первые 48–72 ч жизни у детей с ЭНМТ и ОНМТ носят неспецифический характер. Все это требует верификации инфекционного процесса путем оценки системной воспалительной реакции.

Наиболее часто в клинической практике с этой целью используются С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ).

Несмотря на то, что СРБ и ПКТ обладают достаточной чувствительностью к системной воспалительной реакции [2, 3] и широко используются для диагностики врожденных инфекций, следует учитывать, что превышение пороговых значений лабораторных маркеров системного воспаления может обусловлено рядом неинфекционных причин, в том числе активацией системы врожденного иммунитета в первые 48 ч жизни вследствие родового стресса [4]. При оценке полученных результатов следует учитывать, что референсные интервалы и пороговые значения ПКТ динамичны и зависят от гестационного и постконцептуального возраста ребенка, а также его клинического состояния [5].

Учитывая вышеизложенное, оценка чувствительности и специфичности СРБ и ПКТ при диагностике врожденных инфекционных заболеваний у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ представляет особый интерес.

Цель исследования: оценить чувствительность (Se) и специфичность (Sp) СРБ и ПКТ при врожденной пневмонии и врожденном сепсисе у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Когортное проспективное исследование.

Продолжительность исследования

Наблюдение проведено в период с января 2012 по август 2014 г.

Условия проведения

Исследование проведено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «НЦ АГиП им. В. И. Кулакова» Минздрава России.

Методы регистрации исходов

У всех детей, включенных в исследование, состояние при рождении было тяжелым, в связи с чем в родильном зале проводились реанимационные мероприятия в необходимом объеме; дальнейшее лечение осуществлялось в отделении реанимации и интенсивной терапии. Клиническая оценка тяжести состояния новорожденных проводилась по результатам физикальных методов осмотра в родильном зале и при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (через 20–30 мин после рождения), а затем каждые 3–4 ч до полной стабилизации состояния. На 1-й и 5-й мин жизни тяжесть состояния детей оценивали по шкале APGAR. Балльная

оценка общей тяжести состояния и степени выраженности полиорганной недостаточности в первые трое сут проводилась ежедневно с использованием шкалы NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score) [6], оценка дыхательной недостаточности — по шкале Сильверман.

Всем новорожденным детям проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее клинический анализ крови (в 1-е сут и повторно на 3-и сут жизни), биохимический анализ крови и гемостазиограмму (на 3-и сут жизни), определение кислотно-основного состояния и лактата в артериализированной капиллярной крови (каждые 6–8 ч), нейросонографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки (в 1-е сут жизни, далее — по показаниям).

Клинический диагноз врожденной инфекции верифицировался по совокупности клинико-лабораторных и инструментальных изменений, отмеченных в первые 72 ч жизни.

Критериями постановки диагноза «Врожденный сепсис» являлись [7]:

- полиорганная недостаточность, в том числе тяжелая (Multiple Organ Dysfunction Score, MODS) с вовлечением ≥ 3 систем органов;
- рентгенологические признаки воспаления в легких (наличие очаговых и инфильтративных теней);
- положительные результаты бактериологического посева крови;
- воспалительные изменения в клиническом анализе крови [7, 8] в виде лейкоцитоза в 1-е и 3-и сут жизни (> 30 тыс. и > 20 тыс., соответственно), лейкопении (< 5 тыс.), нейтрофилии (> 20 тыс. в 1-е и > 7 тыс. в 3-и сут жизни), нейтропении (< 5 тыс. в 1-е и < 2 тыс. в 3-и сут жизни), повышения нейтрофильного индекса ($\geq 0,2$).

O.V. Mikhaylova, O.V. Ionov, A.G. Antonov, I.V. Nikitina, A.V. Degtyareva, A.V. Levadnaya, D.M. Nasonova, M.L. Alekseeva, T.Y. Ivanets, D.N. Degtyarev

Kulakov Federal Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russian Federation

C-Reactive Protein and Procalcitonin Diagnostic Value in Congenital Infection in Newborns with Extremely Low and Very Low Birth Weight

The high frequency of infectious complications in the early neonatal period of adaptation in infants with extremely low (ELBW) and very low birth weight (VLBW) attracts particular attention. **The aim** of our study was to evaluate the sensitivity (Se) and specificity (Sp) of C-reactive protein and procalcitonin in congenital pneumonia and congenital sepsis in newborn infants with extremely low and very low birth weight. **Methods.** In 160 preterm newborns that were included in our prospective study, 33 had early neonatal sepsis, 42 children had congenital pneumonia, and 85 infants were without neonatal infection. A comprehensive clinical and laboratory-instrumental examination of the newborn was done, including determining the concentration of C-reactive protein and procalcitonin at the age of 48–72 hours of life. **Results.** Low sensitivity of CRP at the age of 48–72 hours of life in congenital sepsis and congenital pneumonia was observed. However, under these pathological conditions CRP and PCT are characterized by high specificity. It should also be noted that PCT has a high sensitivity in children with congenital sepsis aged 48–72 hours. Moreover, PCT also has a high specificity (Sp 80,6%), which determines its advantage in the use of sepsis diagnosis in extremely premature infants compared to CRP. **Conclusion.** Maximum specificity reaches 100%, co-located with the assessment of CRP and PCT, which determines the feasibility of using this combination for verification of congenital infectious conditions such as sepsis and pneumonia in children ELBW and VLBW aged 48–72 hours.

Key words: early neonatal sepsis, congenital pneumonia, C-reactive protein, procalcitonin, very low birth weight neonates, preterm infants.

(For citation: Mikhaylova O.V., Ionov O.V., Antonov A.G., Nikitina I.V., Degtyareva A.V., Levadnaya A.V., Nasonova D.M., Alekseeva M.L., Ivanets T.Y., Degtyarev D.N. C-Reactive Protein and Procalcitonin Diagnostic Value in Congenital Infection in Newborn with Extremely Low and Very Low Birth Weight. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 422–428. doi: 10.15690/pf.v12i4.1423)

Диагноз «Врожденная пневмония» устанавливался на основании выявления очаговых или инфильтративных теней по данным рентгенографии органов грудной клетки [9, 10] с учетом воспалительных изменений в клиническом анализе крови и повышения маркеров воспаления (СРБ и/или ПКТ).

Диагноз «Респираторный дистресс-синдром» устанавливался на основании наличия дыхательной недостаточности, рентгенологической картины легких [10] при исключении инфекционных причин (врожденного сепсиса и врожденной пневмонии) развития дыхательных нарушений у глубоко недоношенных новорожденных.

Всем детям также проводилось исследование маркеров системного воспаления: СРБ и ПКТ в возрасте 48–72 ч жизни.

Определение концентрации СРБ в сыворотке крови проводили турбодиметрическим методом с использованием тест-систем BioSystems S. A. (Испания) на аппарате BioSystems BA400. Электрохемилюминесцентным методом с применением тест-системы PCT BRAHMS (Германия) измеряли концентрацию ПКТ в сыворотке крови; методу выполняли на аппарате Elecsys 2010 (Япония). В нашем исследовании ПКТ считался повышенным при уровне > 2 нг/мл, так как именно этот показатель является диагностически значимым при системной инфекции [11]. СРБ считался повышенным при уровне > 5 мг/л. Также была проведена оценка чувствительности и специфичности данных показателей с использованием следующих формул [12]:

$$Se (\%) = a / (a + c);$$

$$Sp (\%) = d / (b + d),$$

где *a* — истинноположительные, *b* — ложноположительные, *c* — ложноотрицательные, *d* — истинноотрицательные результаты.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета прикладных программ Statistica

8.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки описывались медианами и квартилями (Me [LQ; UQ]); качественные признаки — абсолютными и относительными частотами их значений. Для количественных признаков сравнение несвязанных групп проводилось с использованием непараметрического теста Манна–Уитни (*U*-test). Для сравнения частот значений признаков в группах применялся двусторонний точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости (*p*) < 0,05.

Все дети в данном исследовании подбирались методом случайной выборки с учетом задач проводимого исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

160 новорожденных с ОНМТ (63,7%) и ЭНМТ (36,3%) при рождении из группы высокого риска по реализации внутриутробной инфекции. Гестационный возраст (ГВ) — от 23 до 32 нед.

На основании результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования было выделено 2 группы новорожденных.

Согласно критериям тяжести инфекционного состояния, в 1-ю группу (*n* = 75; 46,9%) были включены дети с врожденной инфекцией (пневмония и сепсис), ГВ 28 [27; 30] нед, весом при рождении (ВПР) 996 [800; 1310] г. В дальнейшей группа была поделена на подгруппы: 1А (*n* = 33) — с врожденным сепсисом, ГВ 27 [26; 28] нед, ВПР 780 [550; 886] г; 1В (*n* = 42) — с врожденной пневмонией, ГВ 29 [28; 31] нед, ВПР 1215 [998; 1380] г. Во 2-ю группу (сравнения; *n* = 85; 53,1%) вошли дети с ГВ 30 [29; 31] нед, ВПР 1308 [1040; 1420] г. Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

Сравнительная оценка клинического состояния детей показала, что все дети в первые сут жизни нуждались в проведении респираторной терапии. Однако, детям основной группы статистически достоверно чаще требовалось проведение искусственной вентиляции легких,

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

| Изменения клинического состояния | 1-я группа <i>n</i> = 75 (%) | 2-я группа <i>n</i> = 85 (%) | <i>p</i> , ТКФ |
|---|---------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Потребность в проведении респираторной терапии: | | | |
| • ИВЛ | 39 (52) | 11 (12,9) | < 0,001 |
| • неинвазивной ИВЛ (Biphasic) | 31 (41,3) | 57 (67,1) | 0,008 |
| • nCPAP | 5 (6,7) | 17 (20) | 0,012 |
| Потребность в дополнительной дотации кислорода | 48 (64) | 27 (31,8) | < 0,001 |
| Артериальная гипотензия | 43 (57,3) | 25 (29,4) | < 0,001 |
| Потребность в кардиотонической терапии | 41 (54,7) | 18 (21,2) | < 0,001 |
| Нарушения системы гемостаза (кровотечения различного происхождения) | 13 (17,3) | 12 (14,1) | > 0,05 |
| Гипогликемия | 12 (16) | 9 (10,6) | > 0,05 |
| Гипергликемия | 34 (45,3) | 26 (30,6) | 0,039 |
| Потребность в проведении инсулинотерапии (Актрапид) | 13 (17,3) | 4 (4,7) | 0,009 |
| Метаболические нарушения (гиперлактатемия > 2,6 ммоль/л) | 35 (46,7) | 21 (24,7) | 0,003 |

Примечание. ТКФ — двусторонний точный критерий Фишера, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, nCPAP (от англ. Nasal Continuous Positive Airway Pressure) — система подачи непрерывного положительного давления в дыхательные пути.

в то время как у детей без инфекции статистически достоверно чаще удавалось избежать инвазивной респираторной терапии и обходиться применением более щадящей респираторной поддержки (Constant Positive Airway Pressure, CPAP). Кроме того, у детей основной группы статистически достоверно чаще отмечались потребность в дополнительной дотации кислорода; артериальная гипотензия, требовавшая назначения кардиотонической терапии; гипергликемия, корригируемая назначением инсулинотерапии, а также метаболические нарушения в виде гиперлактатемии. Выявленные отличия в клиническом состоянии сравниваемых групп свидетельствуют о более тяжелом течении раннего неонатального периода в группе детей с врожденной инфекцией.

Исследование клинического анализа крови в первые 12 ч и на 3-и сут жизни в сравниваемых группах также выявило определенные изменения (табл. 2).

Анализ воспалительных изменений в клиническом анализе крови в исследуемых группах показал, что в 1-е сут жизни нейтропения < 5 тыс., лейкопения и изменение нейтрофильного индекса, а на 3-и сут жизни — лейкопения,

нейтрофилез и изменение нейтрофильного индекса имеют достоверные отличия, в то время как остальные значения могут отличаться, но достоверной разницы не имеют.

Оценка системной воспалительной реакции показала, что у детей 1-й группы в возрасте 48–72 ч жизни повышение СРБ отмечалось менее чем в половине случаев (у 43,9%; 29 из 66 пациентов). Вместе с тем концентрация СРБ была повышена у 11,9% (10) детей 2-й группы, не имеющих признаков инфекционных заболеваний.

Повышение ПКТ было выявлено у 40 новорожденных (62,5%) 1-й группы и 12 детей (19,3%) 2 группы (см. табл. 3).

У детей 1-й группы частота выявления повышенных уровней СРБ и ПКТ была достоверно выше, чем в группе сравнения (см. табл. 3).

Полученные нами результаты свидетельствуют о низкой чувствительности СРБ (43,5%) и высокой его специфичности (88,9%), тогда как для ПКТ характерны более высокая, по сравнению с СРБ, чувствительность (62,5%) и достаточно высокая специфичность (80,6%) (рис. 1, 2).

Таблица 2. Частота отклонения показателей клинического анализа крови от референсных значений в исследуемых группах

| Показатель | 1-я группа n = 75 (%) | 2-я группа n = 85 (%) | p, ТКФ |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| Первые 12 ч | | | |
| Лейкопения < 5 тыс. | 15 (20) | 8 (9,4) | 0,046 |
| Лейкоцитоз > 30 тыс. | 2 (2,7) | 1 (1,2) | > 0,05 |
| Тромбоцитопения < 150 тыс. | 21 (28) | 27 (31,8) | > 0,05 |
| Нейтрофилез > 20 тыс. | 2 (2,7) | 1 (1,2) | > 0,05 |
| Нейтропения < 2 тыс. | 25 (33,3) | 22 (25,9) | > 0,05 |
| Нейтропения < 5 тыс. | 57 (76) | 53 (62,4) | 0,045 |
| НИ > 0,2 | 10 (13,3) | 3 (3,5) | 0,023 |
| НИ > 0,25 | 9 (12) | 1 (1,2) | 0,005 |
| 48–72 ч | | | |
| Лейкопения < 5 тыс. | 21 (28) | 13 (15,3) | 0,039 |
| Лейкоцитоз > 20 тыс. | 7 (9,3) | 2 (2,4) | > 0,05 |
| Тромбоцитопения < 150 тыс. | 31 (41,3) | 26 (30,6) | > 0,05 |
| Нейтрофилез > 7 тыс. | 14 (18,7) | 7 (8,2) | 0,043 |
| Нейтропения < 2 тыс. | 24 (32) | 25 (29,4) | > 0,05 |
| НИ > 0,25 | 5 (6,7) | 0 | 0,021 |

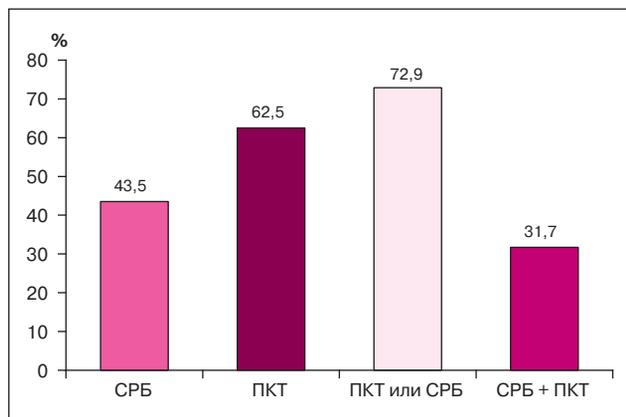
Примечание. ТКФ — двусторонний точный критерий Фишера, НИ — нейтрофильный индекс (показатель измерен на третьи сутки жизни).

Таблица 3. Оценка частоты превышения маркеров воспаления нормативных значений в исследуемых группах новорожденных в первые 48–72 ч жизни

| Показатель | 1-я группа n = 75 (%) | 2-я группа n = 85 (%) | p, ТКФ |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| СРБ > 5 мг/л, | 30/69 (43,5) | 9/81 (11,1) | < 0,001 |
| ПКТ > 2 нг/мл | 40/64 (62,5) | 12/62 (19,3) | < 0,001 |
| СРБ > 5 мг/л или ПКТ > 2 нг/мл | 51/70 (72,9) | 21/82 (25,6) | < 0,001 |
| СРБ > 5 мг/л + ПКТ > 2 нг/мл | 19/60 (31,7%) | 0/60 | < 0,001 |

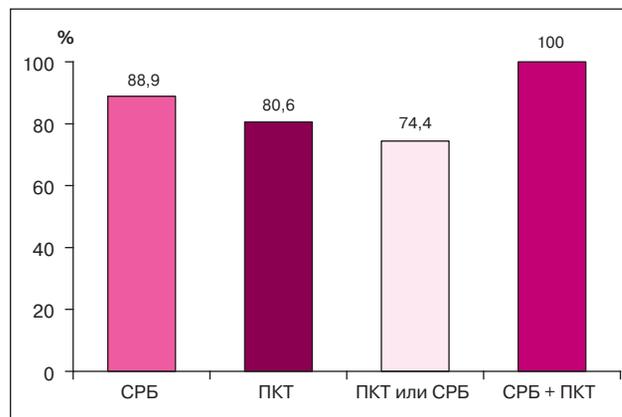
Примечание. ТКФ — двусторонний точный критерий Фишера, СРБ — С-реактивный белок, ПКТ — прокальцитонин.

Рис. 1. Чувствительность маркеров воспаления при врожденной инфекции у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в возрасте 3 сут жизни



Примечание. СРБ — С-реактивный белок, ПКТ — прокальцитонин.

Рис. 2. Специфичность маркеров воспаления при врожденной инфекции у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в возрасте 3 сут жизни



Примечание. СРБ — С-реактивный белок, ПКТ — прокальцитонин.

Таблица 4. Концентрации маркеров воспаления в группах сравнения на 3-и сутки жизни

| Показатель | 1А подгруппа n = 33 Me [LQ; UQ] | 1Б подгруппа n = 42 Me [LQ; UQ] | 2 группа n = 85 Me [LQ; UQ] | p, U-тест |
|------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--|
| СРБ | 13,34 [12; 22,7] | 12,65 [7,8; 19,2] | 1,06 [0,48; 3,03] | p1А,1Б = 0,0044 p1А, 2 < 0,0001 p1Б, 2 > 0,05 |
| ПКТ | 9,05 [4,3; 10] | 4,7 [2; 7,7] | 1,1 [0,5; 2,0] | p1А, 1Б = 0,0006 p1А, 2 < 0,0001 p1Б, 2 = 0,0018 |

Примечание. СРБ — С-реактивный белок, ПКТ — прокальцитонин.

Таблица 5. Частота превышения нормативных значений маркеров воспаления у детей исследуемых групп в первые 48–72 ч жизни

| Показатель | 1А подгруппа n = 33 (%) | 1Б подгруппа n = 42 (%) | 2 группа n = 85 (%) | p, ТКФ |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|---|
| СРБ > 5 мг/л | 17/27 (63) | 13/42 (31) | 9/81 (11,1) | p1А, 1Б = 0,009 p1А, 2 < 0,001 p1Б, 2 = 0,008 |
| ПКТ > 2 нг/мл | 24/29 (82,8) | 17/35 (48,6) | 12/62 (19,4) | p1А, 1Б = 0,004 p1А, 2 < 0,001 p1Б, 2 = 0,003 |
| СРБ > 5 мг/л + ПКТ > 2 нг/мл | 13/25 (52) | 7/35 (20) | 0/60 | p1А, 1Б = 0,026 p1А, 2 < 0,001 p1Б, 2 = 0,002 |

Примечание. СРБ — С-реактивный белок, ПКТ — прокальцитонин.

Оценка диагностической значимости маркеров системного воспаления

Учитывая достаточно высокую суммарную чувствительность (72,9%) и специфичность (74,4%) СРБ или ПКТ при их невысокой изолированной чувствительности, нами проведена оценка диагностической значимости комбинированного применения данных маркеров системного воспаления. Проведенный анализ продемонстрировал максимальную специфичность (100%) одномоментного использования данных маркеров, что позволяет использовать комбинацию тестов СРБ и ПКТ для более точной верификации врожденной инфекции.

У детей с врожденным сепсисом частота повышения, а также абсолютные значения СРБ и ПКТ были статистически достоверно выше по сравнению с детьми с врожденной пневмонией и группой контроля (табл. 4, 5).

По результатам проведенного анализа чувствительность СРБ при врожденном сепсисе (63%) демонстрирует значительно более высокие показатели, чем при врожденной пневмонии (31%). Аналогичная тенденция прослеживается и для показателей чувствительности ПКТ: при врожденном сепсисе — 82,8%, при врожденной пневмонии — 48,6% (рис. 3). Показатели специфичности СРБ для врожденного сепсиса и врожденной пневмонии

составили 88,9%, специфичность ПКТ при данных патологических состояниях — 80,6%.

Таким образом, в диагностике врожденного сепсиса у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ диагностической ценностью обладают и СРБ, и ПКТ. При врожденной пневмонии у данной категории детей отмечаются низкие показатели чувствительности СРБ и ПКТ, что объясняет большее число ложноотрицательных результатов, а следовательно, необходимость учета других диагностических признаков течения воспалительного процесса в легких и поиска новых, более специфичных диагностических маркеров.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос использования СРБ для диагностики врожденных инфекций у новорожденных детей до сих пор остается дискуссионным [5]. В нашем исследовании повышение концентрации СРБ отмечалось менее чем у 50% новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с врожденной инфекцией, при врожденной пневмонии этот показатель еще ниже — всего 31%. Следует отметить, что, согласно Ishibashi и соавт., повышение СРБ выше нормативных значений зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении. В своем исследовании авторы впервые показали, что чем меньше гестационный возраст ребенка и меньше масса тела при рождении, тем менее выражено повышение СРБ [13]. По мнению Dritsakou и соавт., СРБ не является корректным диагностическим тестом при диагностике сепсиса у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в связи с недостаточной реактивностью печени у глубоко недоношенных детей вследствие ее незрелости, в отличие от более зрелых недоношенных и доношенных новорожденных [14].

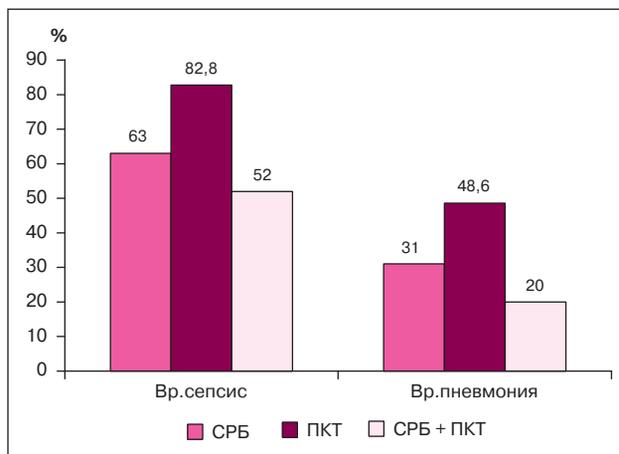
Нами также показана более высокая частота обнаружения и степень повышения СРБ у детей с врожденным сепсисом по сравнению с детьми, имеющими признаки врожденной пневмонии. Эти результаты позволяют предположить зависимость изменений СРБ от степени тяжести и распространенности инфекционного процесса, что подтверждается в работе Kingsmore и соавт. Авторами отмечено нарастание СРБ у новорожденных с течением инфекционного процесса, при этом степень повышения концентрации данного маркера зависела от тяжести бактериальной инфекции. Однако, в ходе работы был сделан вывод, что изолированное использование СРБ не обладает достаточной специфичностью для диагностики неонатальных инфекций [15].

В проведенном нами исследовании установлено, что у 11,1% детей группы сравнения, не имеющих признаков инфекционного процесса, отмечено превышение СРБ нормативных значений. Установлено, что концентрация маркера системного воспаления в первые часы может оставаться повышенной у здоровых новорожденных в результате родового стресса [16]. Кроме того, такие состояния, как меконияльная аспирация, введение сурфактанта, крупный вес при рождении, также могут сопровождаться повышением СРБ [17].

Преимущество ПКТ заключается в быстром нарастании его концентрации уже в течение 4 ч от начала запуска каскада реакций врожденного иммунитета, достигая пика значений через 6–8 ч. Однако, референсные интервалы и пороговые значения ПКТ динамичны и, как и в случае с СРБ, зависят от гестационного и постконцептуального возраста ребенка, его клинического состояния [10].

Повышение концентрации ПКТ выше нормативных значений отмечалось у большинства новорожденных

Рис. 3. Чувствительность маркеров воспаления при врожденном сепсисе и врожденной пневмонии



Примечание. СРБ — С-реактивный белок, ПКТ — прокальцитонин.

с ЭНМТ и ОНМТ с врожденным сепсисом и пневмонией. Для данного показателя была характерна более высокая чувствительность, при этом показатели специфичности существенно не снижались. Согласно литературным данным, ПКТ, по сравнению с СРБ, обладает следующим преимуществом: более быстрое взаимодействие с бактериальными токсинами приводит к нарастанию численного значения маркера, что позволяет в гораздо более ранние сроки диагностировать у новорожденных врожденные инфекции [18]. Кроме того, в отличие от СРБ при таких состояниях новорожденных, как вирусная инфекция, меконияльная аспирация, гипоксемия, концентрация ПКТ остается в пределах нормативных значений или повышается незначительно [19]. Тем не менее в нашем наблюдении у 19,3% новорожденных без врожденной бактериальной инфекции было отмечено повышение маркера воспаления выше нормы. Согласно данным литературы, для ПКТ, как и для СРБ, характерно физиологическое повышение концентрации в первые 48 ч жизни ребенка. Кроме того, проведение реанимационных мероприятий у новорожденных, а также наличие хориоамнионита у матери, колонизация родовых путей стрептококком группы В, длительный (> 18 ч) безводный промежуток могут приводить к нарастанию концентрации ПКТ выше пороговых значений при отсутствии инфекции у новорожденного [19]. Согласно данным метаанализа, чувствительность ПКТ при диагностике врожденных инфекционных состояний составляет 76% (68–82%) [8], что соответствует полученным нами результатам (72,9%). Однако, в нашем исследовании отмечается более высокая чувствительность ПКТ при врожденном сепсисе (82,8%), чем при врожденной пневмонии (48,6%), что подтверждает сведения о хорошей диагностической способности данного маркера, позволяющей отличить сепсис у новорожденных от других патологических состояний [20]. При этом следует учитывать, что, несмотря на возможность с помощью ПКТ определить тяжесть состояния новорожденных, отмечаются случаи как ложноположительных результатов вне инфекционного процесса, так и ложноотрицательных — при его течении [21], что оказывает влияние на значения его чувствительности и специфичности.

В нашем исследовании максимальная специфичность выявлена при сочетанной оценке двух показателей (СРБ

и ПКТ), что позволяет использовать данную комбинацию тестов как более точную в диагностике врожденных инфекций. В настоящее время данные о сочетанном применении СРБ и ПКТ при врожденных инфекциях у глубоко недоношенных детей представляются впервые.

ВЫВОДЫ

При использовании СРБ или ПКТ в качестве диагностических тестов врожденной инфекции у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ отмечается их достаточно высокая чувствительность (72,9%) и специфичность (74,4%).

Однако, изолированно СРБ в первые 48–72 ч жизни обладает невысокой чувствительностью при врожденном сепсисе (63%) и врожденной пневмонии (31%), что обуславливает большую вероятность ложноотрицательных результатов.

Следует отметить, что в диагностике врожденного сепсиса и врожденной пневмонии и СРБ, и ПКТ характеризуются высокой специфичностью (88,9 и 80,6%, соответственно).

Отмечается высокая чувствительность ПКТ у детей с врожденным сепсисом (82,8%) в первые 48–72 ч

жизни. Кроме того, данный показатель имеет также высокую специфичность (80,6%), что определяет преимущество его изолированного использования при диагностике врожденного сепсиса у глубоко недоношенных детей по сравнению с СРБ.

Максимальная специфичность, достигающая 100%, выявлена при сочетанной оценке СРБ и ПКТ, что определяет целесообразность использования комбинации маркеров для верификации таких врожденных инфекционных состояний, как сепсис и пневмония, у детей с ЭНМТ и ОНМТ в возрасте 48–72 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сочетанное использование таких маркеров, как СРБ и ПКТ, улучшает диагностику воспалительных состояний в раннем неонатальном периоде. С целью верификации септического процесса у детей с ЭНМТ и ОНМТ возможно изолированное применение ПКТ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки, которую необходимо обозначить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vasilcan G., Avasiloaiei A., Moscalu M. et al. Procalcitonin-early marker of neonatal infection. *Rev Med Chir Soc Med*. 2011 Oct-Dec.
- Baruti Gafurri Z., Pacarizi H., Zhubi B., Begolli L., Topciu V. The importance of determining procalcitonin and C reactive protein in different stages of sepsis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010 Feb; 10 (1): 60–4.
- Nargis W., Ibrahim M., Ahamed B.U. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014 Jul; 4 (3): 195–9.
- Mussap M. et al. The importance of biomarkers in neonatology. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2013; 18: 56–64.
- Chiesa C., Natale F., Pascone R. et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta*. 2011; 412: 1053–1059.
- Janota J., Stranak Z., Stateca B., Dohnalova A., Sipek A., Simak J. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birth weight infants: a new sequential scoring system. *Shock*. 2001. May; 15 (5): 348–52.
- Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Дегтярёва М.В. Сепсис. Неонатология. Национальное руководство. Под ред. акад. ПАМН Н.Н. Володина. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2013. С. 766–770.
- Report on the expert meeting on neonatal and paediatric sepsis 8 June 2010. *EMA London*.
- Антонова А.Г., Байбарина Е.Н. Внутриутробная пневмония (Критерии диагностики и стандарты лечения). Методические рекомендации. Москва. 1997. С. 3–6.
- Ионов О.В., Мостовой А.В., Овсянников Д.Ю. Дыхательные расстройства у новорожденных. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. акад. ПАМН Н.Н. Володина. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2013. С. 204–210.
- Meisner M. Procalcitonin — biochemistry and clinical diagnosis. *Bremen*. 2010.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа-Сфера. 2002. С. 247–251.
- Ishibashi M., Takemura Y., Ishida H., Watanabe K., Kawai T. C-reactive protein kinetics in newborns: application of a high-sensitivity analytic method in its determination. *Clin Chem*. 2002; 48: 1103–1106.
- Dritsakou K., Liosis G., Glynou E., Avdeliodi K., Papagaroufalos K. CRP levels in extremely low birth weight (ELBW) septic infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014; Early Online: 1–3. URL: <http://informahealthcare.com/jmf>
- Kingsmore S., Kennedy N., Halliday H., van Velkinburgh J. et al. Identification of diagnostic biomarkers for infection in premature neonates. *Mol Cell Proteomics*. 2008 October; 7 (10): 1863–1875.
- Hofer N., Zacharias E., Muller W. et al. An update on the use of C-reactive protein in early onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012; 102: 25–36.
- Hofer N., Muller W., Resch B. Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life. *Clin Chem Lab Med*. 2011; 49: 297–302.
- Pisani V. et al. Early onset sepsis in very low birth weight newborn infants. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012; 25 (S3): 21–25.
- Shah B., Padbury J. Neonatal sepsis. An old problem with new insights. *Virulence*. 2014; 5: 170–178.
- Vouloumanou E., Plessa E., Karageorgopoulos D. et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systemic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011; 37: 747–762.
- Ng P. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Neonatal Ed*. 2004; 89: F229–F235.