

ПРОКАЛЬЦИТОНИН КАК ПРЕДИКТОР БАКТЕРИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ С ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИЕЙ

Д. А. Алиев, З. Ш. Везирова, Т. Ф. Геюшева

Национальный центр онкологии, г. Баку, Республика Азербайджан

PROCALCITONIN AS A PREDICTOR OF BACTEREMIA IN PEDIATRIC PATIENTS, SUFFERING ONCOLOGICAL DISEASES WITH FEBRILE NEUTROPENIA

D. A. Aliyev, Z. Sh. Vezirova, T. F. Geyusheva

Сепсис и тяжелые инфекционные осложнения являются одной из актуальных проблем современной медицины из-за тенденции к увеличению числа тяжело больных, вынужденного применения агрессивных методов специфической терапии, стабильно высокой летальности, составляющей 30 — 70% [1 — 3]. Это обусловлено как трудностями дифференциации локальной и генерализованной инфекции, установления причин формирования синдрома системного воспалительного ответа, определения его тяжести и прогноза клинического течения, так и поздним установлением диагноза и, соответственно, началом лечения, отсутствием возможности оценки эффективности проводимой терапии [4, 5].

Как сам опухолевый процесс, так и химиотерапия в целом изменяют клиническое течение инфекционного процесса, спектр преобладающих возбудителей, а также в значительной степени отягощают его течение вплоть до возникновения фульминантного сепсиса.

Одним из основополагающих факторов при возникновении инфекционных осложнений у пациентов на фоне проводимой специфической терапии является уровень и длительность нейтропении [6]. Особую группу риска составляют дети с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями, которым проводят ПХТ. Практически у 20% пациентов при количестве нейтро-

Реферат

Изучена динамика уровня прокальцитонина (ПКТ) у 75 пациентов детского возраста, у которых на фоне онкологических заболеваний и проведения полихимиотерапии (ПХТ) возникли бактериемия и нейтропения. Определение уровня ПКТ в качестве быстро реагирующего биомаркера генерализованности инфекционного процесса позволяет установить его прогрессирование, осуществить раннюю диагностику, провести своевременные и адекватные лечебные мероприятия.

Ключевые слова: онкологические заболевания; полихимиотерапия; бактериемия; нейтропения; прокальцитонин; дети.

Abstract

Dynamics of procalcitonin level was studied in 75 pediatric patients, in whom on background of polychemotherapy conduction for oncological disease bacteremia and neutropenia have occurred. Determination of procalcitonin level as a rapidly reacting biomarker of generalized infectious process permits to establish its progression, to conduct early diagnosis, to perform timely and adequate treatment measures.

Key words: oncological diseases; polychemotherapy; bacteremia; neutropenia; procalcitonin; children.

фильных гранулоцитов (НГ) менее 100 в 1 мм³ возникает бактериемия. Признаки локального инфекционного процесса у некоторых больных при нейтропении отсутствуют, единственным симптомом инфекции зачастую является лихорадка (фебрильная нейтропения): температура тела выше 38°C, сохраняющаяся в течение 2 — 3 ч, не связанная с введением пирогенных препаратов или условиями окружающей среды. У 80% пациентов она обусловлена инфекцией, однако лишь у 40% удается ее подтвердить по данным микробиологического исследования [7].

Стандартный протокол ведения пациентов требует от клинициста незамедлительного принятия решения о срочном начале адекватной эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) на основе результа-

тов микробиологических исследований. Однако такая тактика часто затруднительна вследствие низкой специфичности некоторых клинических (гипертермия, озноб, гипотензия и др.) и лабораторных (количество лейкоцитов, уровень С-реактивного протеина — СРП), критериев, а также недостатков микробиологических методов исследования с учетом временного фактора (получение достоверных результатов возможно лишь через 24 — 48 ч), составляющих основу установления диагноза бактериемии.

Это чревато установлением ошибочного диагноза, необоснованным, поздним началом эмпирической АБТ, в экономическом аспекте необоснованным использованием препаратов, что ассоциируется с прогрессированием септического процесса вплоть до возникновения

шока и синдрома полиорганной недостаточности, ухудшением прогноза течения заболевания.

Таким образом, проблема своевременной диагностики сепсиса и эффективного контроля течения заболевания актуальна.

Применение быстро реагирующего биомаркера генерализованности инфекционного процесса может способствовать своевременному установлению диагноза бактериемии и сепсиса, а также мониторингу АБТ у тяжело больных при нейтропении. Таким в настоящее время является тест с ПКТ, имеющий высокий диагностический потенциал и рекомендуемый к практическому применению в современном стационаре. С его внедрением в клиническую практику в странах Западной Европы с 2000 г. совершен настоящий прорыв в диагностике и мониторинге бактериальных инфекций и сепсиса. В 2005 г. тест на ПКТ одобрен Управлением по контролю за пищевыми и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration — FDA) и рекомендован к широкому клиническому применению [4, 8, 9].

Концентрация ПКТ повышается при системном воспалении бактериальной этиологии, в частности, при тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе. Основными индукторами при этом являются липополисахарид грамотрицательных бактерий, а также цитокины — интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухолей- α (TNF- α) [10, 11]. Период полувыведения ПКТ составляет около 24 ч и практически не зависит от функции почек. Концентрация ПКТ в плазме повышается пропорционально тяжести инфекционного процесса. Наличие локальных воспалительных очагов не сопровождается значительным выбросом ПКТ в кровь (его уровень составляет от 0,5 до 2 нг/мл). При тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе его уровень превышает 2 нг/мл. При вирусных и грибковых инфекциях, а также аллергических и аутоиммунных заболеваниях уровень ПКТ повышается незначительно, что позволяет проводить дифференциаль-

ную диагностику в затруднительных ситуациях [12 — 14].

Динамика концентрации во многом зависит от состояния иммунной системы, активности системной воспалительной реакции, локализации и распространенности воспалительного процесса. Медленное и прогрессирующее увеличение содержания этого маркера при тяжелых генерализованных бактериальных и паразитарных инфекциях с системными проявлениями свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и дальнейшем усугублении инфекционного процесса, что подтверждается прямой корреляцией тяжести состояния, выраженности полиорганной дисфункции в соответствии со шкалами APACHE II и SOFA и концентрацией ПКТ. И наоборот, снижение его уровня в соответствии с периодом полужизни 22 — 35 ч отражает уменьшение тяжести воспалительного процесса [15].

Таким образом, ПКТ является высокочувствительным и специфичным маркером системной воспалительной реакции, с помощью которого возможны ее дифференциальная диагностика (в том числе экспресс-диагностика), оценка тяжести состояния больного и мониторинг эффективности терапии в реальном времени [12].

Целью исследования является изучение динамики уровня ПКТ у пациентов детского возраста при онкологических заболеваниях при предположении о наличии бактериемии с фебрильной и афебрильной нейтропенией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе детской клиники Национального центра онкологии обследованы 75 пациентов с солидными опухолями (36) и лимфомами (39) в возрасте от 6 мес до 18 лет, у которых абсолютное число НГ не превышало 500 в 1 мм³, задокументированная температура тела выше 38°C. Тяжесть нейтропении оценивали по шкале National Cancer Institute, она составляла grade 4 [16]. Мальчиков было 58, девочек — 17. Из больных с солидными опухолями у 13 — выяв-

лена нейробластома забрюшинного пространства, у 2 — герминогенные опухоли, у 10 — нефробластомы (правосторонняя, левосторонняя, билатеральная), у 2 — опухоли центральной нервной системы, у 9 — опухоли опорно-двигательного аппарата. В группе пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями крови лимфома Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ) выявлены соответственно у 21 и 18. Стандартные лабораторные методы исследования дополнены определением уровня СРП и ПКТ (иммунолюминометрический метод, Brahms, Германия). Программа микробиологической диагностики включала анализ гемокультуры. До начала лечения образцы крови для исследований забирали из центральных вен (при наличии катетера) или методом раздельной венепункции периферических сосудов (без сосудистого катетера) в стерильных условиях, специально обученный персонал отделения, по стандартной процедуре в соответствии с рекомендациями CDC. Результат считали положительным, если наблюдали рост микроорганизмов в сроки до 48 ч. Диагноз бактериемии устанавливали в соответствии с критериями CDC/NHSN [17] и включал микробиологически (культурально) подтвержденные инфекции кровотока. При предположении о наличии катетер-ассоциированной инфекции кровотока в соответствии с рекомендациями CDC использовали полуколичественный метод оценки колонизации по D.Maki, позволяющий оценить только колонизацию наружной поверхности катетера, и количественный метод — для оценки колонизации наружной и внутренней поверхностей катетера [17].

Уровень ПКТ в сыворотке определяли в день поступления (д0) и следующие 12 — 24 ч (д1), контрольное динамическое исследование осуществляли в процессе проведения АБТ по необходимости. Всем пациентам проводили радиографическое исследование и анализ стула по показаниям.

Пациентам назначали стандартную терапию основного и сопутст-

вующих заболеваний, стимуляцию костного мозга с применением колониестимулирующих факторов роста, антимикотическую и инфузионную терапию, а также комплекс мероприятий по общему уходу. Эмпирическую АТБ осуществляли по принципу деэскалации с последующей коррекцией в соответствии с данными микробиологических исследований согласно рекомендациям IDSA [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку лечение лимфопролиферативных заболеваний крови — ЛХ и НХЛ предусматривает применение наиболее интенсивной и высокодозной ПХТ, практически у всех пациентов наблюдали осложнения в виде нейтропении. Так, за 18 мес у 10 детей при лимфопролиферативных заболеваниях крови на 7—е сутки от начала курса лечения по результатам анализа периферической крови выявлена афебрильная нейтропения, абсолютное число НГ составляло 500 — 1000 в 1 мм³. У 7 детей на 14—е сутки установлен диагноз афебрильной нейтропе-

нии, абсолютное число НГ 800 — 1200 в 1 мм³; у 12 — фебрильная нейтропения, абсолютное число НГ 500 — 1000 в 1 мм³.

В группе пациентов с солидными опухолями только у 14 на 11—е сутки от начала курса лечения выявлена афебрильная нейтропения, абсолютное число НГ 800 — 1200 в 1 мм³.

У 23% обследованных пациентов при фебрильной нейтропении отмечены положительные результаты исследования гемокультуры. Кроме того, повышение уровня ПКТ более 0,5 нг/мл (0,5 — 10,3 нг/мл) совпадало с подтвержденным диагнозом бактериемии. Серийный анализ маркера позволил прогнозировать течение инфекционного процесса, а также корректировать при необходимости длительность АБТ.

У детей, которым проводят интенсивную ПХТ, чаще возникают фебрильная и афебрильная нейтропения. Быстрое прогрессирование бактериальной инфекции у больных при нейтропении вплоть до формирования сепсиса является причиной высокой летальности. Благоприятный исход лечения инфекционного процесса на фоне

нейтропении зависит от своевременной диагностики и требует незамедлительного проведения адекватной АБТ.

В исследовании показано, что ПКТ является важным маркером определения тяжести бактериальной инфекции. Значимым аспектом также является серийное исследование ПКТ по сравнению с однократным определением.

Микробиологическая диагностика бактериемии является единственным способом, позволяющим получить данные о возбудителе сепсиса, его чувствительности к АБТ. В то же время, ПКТ является надежным маркером прогрессирования бактериальной инфекции у пациентов при нейтропении, индуцированной ПХТ.

Таким образом, своевременная микробиологическая диагностика бактериемии, наряду с серийным исследованием уровня ПКТ, способствует ранней диагностике, проведению своевременных и адекватных лечебных мероприятий, что обеспечивает предотвращение сепсиса и его последующих этапов, связанных с высокой летальностью.

ЛИТЕРАТУРА

- Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis / G. R. Bernard, J. L. Vincent, P. F. Laterre [et al.] // *New Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 699 — 709.
- SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients / D. Pittet, S. Rangel-Frausto, N. Li [et al.] // *Syst. Rev. Surg.* — 1995. — Vol. 21. — P. 302 — 309.
- Zeni F. Antiinflammatory therapies to treat sepsis and septic shock / F. Zeni, B. D. Freedman, C. Natanson // *Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 25. — P. 1095 — 1100.
- Mullera B. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis / B. Mullera, K. L. Becker // *Swiss. Med. WKLY.* — 2001. — Vol. 131. — P. 595 — 602.
- Wicher J. Procalcitonin as an acute phase marker / J. Wicher, J. Bienvenu, G. Monneret // *Ann. Clin. Biochem.* — 2001. — Vol. 38. — P. 483 — 493.
- Clinical Practice Guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer / A. G. Freifeld, E. J. Bow, K. A. Sepkowitz [et al.] // 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America.
- Procalcitonin correlates with C—reactive protein as an acute—phase reactant in pediatric patients / R. Somech, V. Zakuth, A. Assia, U. Jurgenson // *IMAJ.* — 2011. — Vol. 3, N 6.
- Gilbert D. N. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection / D. N. Gilbert // *Clin. Inf. Dis.* — 2011. — Vol. 52. — P. 346 — 350.
- The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis / R. Mofidi, S. A. Suttie, P. V. Patie [et al.] // *Syst. Rev. Surg.* — 2009. — Vol. 146. — P. 72 — 81.
- Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department / S. Riedel, Jh. Melendez, An. At [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2011. — Vol. 135. — P. 182 — 189.
- Prognostic value of procalcitonin in community—acquired pneumonia / P. Schutz, I. Suter—Widmer, A. Chaudi [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2011. — Vol. 37. — P. 384 — 392.
- Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно—септических осложнений в хирургии / Б. П. Гельфанд, М. И. Филимонов, Т. Б. Бражник [и др.] // *Вестн. интенсив. терапии.* — 2003. — № 1 — 2.
- Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality / Ju. Jencen, L. Heslet, Th. Jensen [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 34. — P. 2596 — 2602.
- Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community—acquired pneumonia across all CRB—65 classes / S. Kruger, S. Ewig, R. Marre [et al.] // *Eur. Resp. J.* — 2008. — Vol. 31. — P. 349 — 355.
- Comparison of procalcitonin (PCT) and C—reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS / M. Meisner, K. Tschaikowsky, T. Palmaers, J. Schmidt // *Crit. Care.* — 1999. — Vol. 3, N 1. — P. 45 — 50.
- Predicting the duration of chemotherapy induced neutropenia: new scores and validation / S. San Matias, M. Clemente, V. Giner—Bosch, V. Giner // *Ann. Oncol.* — 2010. doi: 10.1093/annonc/mdq332.
- Horan T. C. CDC/NHSN surveillance definition of health care—associated infection and criteria for specific types of infections in acute care setting / T. C. Horan, M. Andrus // *Am. J. Inf. Control.* — 2008. — Vol. 36. — P. 309 — 332.