

Мястото на прокалцитонина в диагнозата, мониторирането и провеждането на антибиотична терапия при бактериални инфекции в детската възраст

Д-р Анна Карастанева, проф. Мирослава Бошева

Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет, Пловдив

Резюме

Най-разпространените заболявания в детската възраст са инфекциите с различна локализация. В практиката своевременното ориентиране по отношение на етиологичния агент на инфекциите – вирусен или бактериален, определя избора за провеждане или въздържане от антибиотично лечение. Това невинаги е възможно чрез клинични и микробиологични методи, което е наложило широката употреба на данните от пълната и диференциалната кръвна картина, скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ) и биомаркери на възпалението като С-реактивния протеин (CRP) и други острофазови белтъци, цитокини, лактат и др. В помощ на диагнозата на бактериалните инфекции.

Настоящият обзор има за цел да представи на педиатричната общност потенциала на прокалцитонина като биомаркер за бактериална инфекция. По данни от достъпната ни литература се очертават редица предимства на прокалцитонина в сравнение с останалите маркери: ранно повишаване при стимул и значително по-добра чувствителност и специфичност за бактериална етиология, както и голяма информативност на изследването му в динамика за мониториране на хода на инфекцията и ефекта от лечението. Въвеждането му като рутинен маркер в практиката може да прецизира индикациите за провеждане на антибиотичната терапия, като са налице данни за успешното му приложение в областта на интензивната педиатрия, неонатологията, детската пулмология, онкохематология, хирургия и други педиатрични субспециалности.

Ключови думи: прокалцитонин, CRP, биомаркери, бактериална инфекция

Place Of Procalcitonin In The Diagnosis, Monitoring And Conduct Of Antibiotic Therapy For Bacterial Infections In Children

Anna Karastaneva, Miroslava Bosheva

Department of Pediatrics and Medical Genetics

Abstract

Infections of various etiologies are among the most common reasons for morbidity and mortality in childhood. The routine clinical, microbiological and instrumental methods do not always provide sufficient data for confirmation of the pathogen in patients with suspected localized or systemic infection. Therefore inflammatory parameters such as blood counts, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and acute phase reactants, cytokines, lactate and other bioactive molecules have been widely used to support or overrule the diagnosis of bacterial infection and guide antibiotic therapy. The authors present the potential of procalcitonin as a specific biomarker for bacterial infection and its practical applications in Pediatrics. The review of literature reveals several advantages of PCT in comparison to other inflammatory markers: early elevation after infectious stimulus, higher specificity and sensitivity for bacterial etiology, confirmed clinical usefulness in monitoring the course of disease. Its routine measurement as a marker for bacterial infection has been successfully implemented in Pediatric Intensive Care, Hematology and Oncology, Surgery, Neonatology and many other fields of Pediatrics.

Key words: procalcitonin, CRP, biomarkers, bacterial infection

Най-разпространените заболявания в детската възраст са инфекциите с различна локализация. В практиката своевременно ориентиране по отношение на етиологичния агент – вирусен или бактериален, определя избора за провеждане или въздържане от антибиотично лечение. Това невинаги е възможно само по клинични данни, а доказването на причинителя чрез микробиологични методи изисква време. В помощ на диагнозата на бактериалните инфекции са данните от пълната и диференциалната кръвна картина, скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ) и биомаркери на възпалението като CRP, острофазови белтъци, цитокини, лактат и др. Рутинно използваната СУЕ е с ниска чувствителност и специфичност (до 50%) като самостоятелен тест за бактериална инфекция при неясни температурни състояния в детската възраст⁶. Съмнението за бактериална инфекция нараства при левкоцитоза с неутрофилия, но неутрофилия и олевяване на белия кръвен рег могат да се наблюдават при редица неинфекциозни заболявания и състояния, а дори сериозни бактериални инфекции могат да не дават отражение върху броя на левкоцитите и съотношението на техните субпопулации. Реактантите на острата фаза са със сравнително по-голяма значимост за диагнозата и мониторирането на бактериалните инфекции, но наред с предимствата им, те имат и недостатъци, които ограничават диагностичната им стойност или възможностите им за приложение в ежедневната практика.

Настоящият обзор има за цел да представи на педиатричната общност потенциала на прокалцитонина като нов биомаркер за бактериална инфекция. От достъпните ни литературни данни се очертават следните предимства на прокалцитонина: ранен маркер със значително по-добра чувствителност и специфичност за бактериална етиология в сравнение с останалите маркери, както и голяма информативност на изследването му в динамика за мониториране на хода на инфекцията и ефекта от лечението. Въвеждането му като рутинен маркер може да прецизира показанията за започване на антибиотична терапия и нейната продължителност.

Прокалцитонин (PCT)

Прокалцитонинът представлява пептиден прекурсор на калцитонина (СТ), открит

през 1975 г. от Моуа. Въпреки структурните сходства между СТ и неговия прекурсор, те се различават в редица отношения. Интерес предизвиква откритието на Assicot et al.³ през 1993 г., че PCT повишава своите серумни нива при бактериална инфекция. Това дава основание за въвеждането му в клиничната практика като биомаркер.

PCT е изграден от 116 аминокиселини (АК) и има молекулно тегло 13kDa. Синтезът му се определя от експресията на CALC-1 гена, разположен в късото рамо на 11-а хромозома^{1, 5, 7}. Непосредствен продукт на този ген е преPCT, който след процес на протеолиза се преобразува в PCT (116 АК), а впоследствие – в крайните продукти, най-значим във функционално отношение от които е СТ (32 АК).

При здрави хора цялото интрацелуларно количество PCT се преобразува в СТ и концентрациите му в кръвта са много ниски^{1, 5}. Освен ендокринната функция на PCT, съществуват и алтернативни пътища за синтеза при микробна инвазия. Така нареченият „инфламаторен“ PCT е идентичен по структура с прекурсора на СТ, но се смята, че произходът му е екстратируидален^{1, 5, 8}. При липса на бактериален стимул екстратируидалната експресия на CALC-1 гена е потисната. Тя е ограничена до С-клетките на щитовидната жлеза, където синтезираният PCT се преобразува в СТ и той се складира в секреторни гранули⁹. Понастоящем е разпространено схващането, че основната част от инфламаторно индуцираната фракция на PCT се секретира от всички паренхимни тъкани и диференцирани клетъчни типове в организма (вкл. черен дроб, бял дроб, бъбреци, адипоцити, скелетна мускулатура)^{7, 9, 13, 14}. При стимулация с бактериален ендотоксин в тях се установява експресия на mRNA, кодираща PCT. Тъй като тези тъкани представляват по-голямата част от масата на организма, се считат за главен източник за синтеза му^{7, 9}.

През 2003 Linscheid et al.¹³ и през 2005 Christ-Crain et al.⁹ използват термина ‘хормокин’, като най-точно характеризиращ двойствените качества на PCT – от една страна, прекурсор на хормон, а при бактериална инфекция – с поведение, наподобяващо това на цитокините. При сепсис интрацелуларното натрупване на PCT е минимално⁹ и почти цялото количество синтезиран PCT постъпва в циркулацията. Синтезата му по алтернативния път се осъществява по два механизма:

1. Директен – едни от най-мощните индуктори са микробни токсини – ендотоксини^{1, 2, 5, 7, 9, 14}, екзотоксини и елементи от мембраната или клетъчната стена на бактериите като липополизахариди, пептидогликани⁷.

2. Индиректен – индуктори са елементи на хуморалния и клетъчно-медиацията имуноен отговор (IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-6 и др.)^{1, 5-7, 9}.

Проучвания *in vitro* показват, че някои цитокини, като интерферон γ , секретирани от вирусно-инфектирани клетки, имат инхибиращ ефект върху алтернативния път на експресия на CALC-гена^{7, 9}. Това обяснява ниските концентрации на РСТ при вирусни инфекции. Следователно РСТ може да служи за отграничаване на етиологията на инфекциите – бактериална или вирусна. Въпреки сравнително високата специфичност на маркера за бактериална етиология, налице са данни за повишени нива при малария^{1, 9, 21} и системна микотична инфекция. Фалшиво-положителни резултати могат да се регистрират при множествени травми и големи хирургични интервенции, тежки изгаряния¹, кардиогеен шок¹⁸, пролонгирана тежка органна хиперфузия, прегриване¹. Нивата при тъканни лезии с различен произход са само умерено увеличени и с преходен характер⁹. Повишени стойности могат да се наблюдават и при дребноклетъчен белодробен карцином, медуларен С-клетъчен карцином на щитовидната жлеза и при тумори с паранеопластична хормонална продукция¹⁹, както и при прием на медикаменти, стимулиращи отделянето на цитокини. През първите дни от живота стойностите на РСТ са физиологично по-високи^{1, 9, 20}. Алергични и автоимунни заболявания, както и реакция на отхвърляне на трансплантата, обикновено не индуцират сигнификантен прокалцитонинов отговор.

Нивото на РСТ се повишава в отговор на стимул в рамките на 2 до 6 часа, като става доловимо за актуалните методи около третия час след стимула. Пикова концентрация се достига след 12 часа. Продукцията продължава, докато са налице стимули.

Точната биологична роля на РСТ е неизяснена до момента. Предложени са различни хипотези за неговата функция: участие в патогенезата на сепсиса² и цитокиновата мрежа, модулиращ ефект върху продукцията на NO от ендотелните клетки^{2, 5}, аналгетичен

ефект и като фактор в калциево-фосфорния метаболизъм.

РСТ отразява хода на болестта, като по този начин се ползва като показател за мониторинг, критерий за успеха от провежданото лечение и като прогностичен индикатор. Главните показания за изследването на РСТ са:

1. Диагноза на инфекция със системен възпалителен отговор – при нива над 0.5 ng/ml. Локални възпалителни промени и инфекции водят до умерено увеличени плазмени концентрации, което се обяснява с тъканния произход на РСТ.

2. Мониторинг на терапията и хода на бактериалните инфекции – чрез изследване на показателя в динамика.

3. Диференциална диагноза на възпалителните заболявания и фебрилитет с неизвестен произход:

- При остър панкреатит – стерилна или инфектирана некроза, токсична или билиарна етиология

- Бактериален или вирусен менингит при новородени и деца

- Бактериална или неинфекциозна етиология на острия респираторен дистрес синдром

- Диференциална диагноза при фебрилитет с бактериална етиология и такъв с неинфекциозен причинител (например при фебрилна неутропения)

- Диференциална диагноза между реакция на отхвърляне на присадката при трансплантирани болни и посттрансплантационна инфекция

- Налична или отсъстваща бактериална инфекция при пациенти с автоимунни заболявания и симптоми на остро възпаление.

4. Мониторинг и определяне на поведението при пациенти в тежко състояние:

- Рутинно след големи хирургични интервенции

- При пациенти с множествени травми

- След трансплантации

- При пациенти с продължителен престой в интензивно отделение или такива, подложени на продължителна механична вентилация.

5. Прогностична стойност и определяне на стратегията при сепсис, септичен шок и синдром на полиорганна недостатъчност:

- Определя се тежестта на системната инфламаторна реакция

PCT (ng/ml)	<0.1	0.1–0.25	0.25–0.5	0.5–1.0	1.0–5.0	5.0–100	>100
Клинична интерпретация	Норма	Не е вероятна инфекция Възможна локална	Вероятна инфекция Възможна локална	Вероятна инфекция	Възможен сепсис	Тежък сепсис или септичен шок	Септичен шок Висок риск за летален изход
Повторно изследване		Контрол след 6–24 ч.	Контрол след 6–24 ч.	Препоръчва се ежедневно проследяване	Препоръчва се ежедневно проследяване	Препоръчва се ежедневно проследяване	Препоръчва се ежедневно проследяване

Табл. 1. Клинична интерпретация на абсолютните стойности на PCT (Адаптирана от Corsino Rey)

Определянето на нивата му в динамика има предиктивна стойност¹.

Референтни граници и интерпретация на резултатите

В педиатрията е приложима следната схема за оценка на абсолютните стойности и динамичното проследяване на PCT:

Персистиращи високи или покачващи се нива се свързват с неблагоприятна еволюция и налагат преоценка на терапията. Понижаващи се нива (наполовина дневно) са индикатор за благоприятен ход и успех от терапията.

Въз основа на представените данни са оформени алгоритми за поведение по отношение на антибиотичната терапия и мониторинг на ефекта от нея (PCT-guided antibiotic treatment and stewardship), които се обобщават по следния начин:

1. В интервалите 0.1–0.25 и 0.25–0.5 ng/ml се препоръчва повторно изследване след 6 до 24 часа, тъй като може PCT да е изследван прекалено рано. Бактериална етиология при стойност под 0.25 ng/ml е малко вероятна, затова антибиотична терапия (АБ) не се предвижда и следва да се започне само при следните случаи: респираторна и хемодинамична нестабилност, животозастрашаващ коморбидитет, локализирана инфекция (абсцес, емпием), имунокомпрометирани болни.

2. При PCT над 0.25 ng/ml бактериална етиология е вероятна и следва да се започне АБ. Динамиката на PCT се използва за мониториране на ефективността и определяне на продължителността на лечението:

- Повторно изследване на PCT на 3^{ти}, 5^{ти} и 7^{ти} ден
- Преустановяване на АБ чрез изследване при същите интервали
- При първоначални нива над 10 ng/ml терапията се спира при понижаване с 80–90% от пиковата стойност, но ако те остават

високи, следва да се отчете неуспех в лечението (в резултат на резистентен щам и др.) и да се промени терапевтичната стратегия

- В зависимост от последния резултат се определя продължителността на АБ: ако е между 0.25–0.5 ng/ml – още 3 дни; 0.5–1.0 ng/ml – още 5 дни; над 1.0 ng/ml – още 7 дни.

Нивата на PCT са физиологично по-високи през първите няколко дни от живота, като спадат до тези при възрастни след третия ден от живота^{1, 27}. На табл. 2 са представени нормите за новородени според възрастта в часове.

Възраст (в часове)	PCT (ng/ml)	Възраст (в часове)	PCT (ng/ml)
0–6	2	30–36	15
6–12	8	36–42	8
12–18	15	42–48	2
18–30	21		

Табл. 2. Нормални стойности на PCT при новородени (Адаптирана от Chiesa et al.)²⁶

За разлика от повечето цитокини, PCT е стабилен протеин в плазмата и ин витро. На стайна температура концентрацията му в кръвна проба спада с около 12% през първите 24 часа от вземането на пробата^{1, 2}. При съхранение на 4°C нивото му намалява с около 6% за 24 часа. Пробите се съхраняват в хладилник или дълбоко замразени. Видът на антикоагуланта, както и употребата на плазма или серум, не оказва ефект върху изследването¹. В плазмата не съществуват ензими, които да разграждат PCT⁵. Веднъж попаднал в циркулацията, той остава там в непроменено състояние с полуживот ($T_{1/2}$) след еднократен остър стимул 20–24 часа. Някои автори съобщават за $T_{1/2}$ до 25–30 часа^{2, 29, 28}. Бързо повишаващите се нива в плазмата след стимул, както и дългият му $T_{1/2}$, дават възможност PCT да бъде изследван само веднъж дневно за разлика от други маркери (IL-6, IL-10, TNF- α).

Спадане на PCT с повече от 30% в сравнение с предходната стойност корелира с клинично подобрене при пациенти със сепсис¹.

Тенденцията трябва да се наблюдава поне през три поредни дни.

Във връзка с честото засягане на бъбречната функция при пациенти със сепсис и полиорганна недостатъчност, се повдига въпросът за интерпретацията на стойностите на PCT при тези болни. Част от плазменния PCT, като протеин с ниско молекулно тегло, се отделя през бъбреците. В проучвания от 2000 и 2001 г. Meisner et al. стигат до извода, че реналната екскреция има ограничена роля в елиминацията на PCT и той може да бъде използван като маркер за бактериална инфекция и при пациенти с нарушена бъбречна функция^{1, 24, 25}.

Интерес представлява съпоставката на PCT с други рутинно използвани в клиничната практика маркери с принос към диагнозата и терапевтичния подход при бактериалните инфекции.

CRP е реактант на острата фаза с известните си качества като маркер за бактериална инфекция. Неговите чувствителност, специфичност и метаболизъм позволяват по-прецизна диагноза, проследяване на хода на инфекцията и резултата от лечението. В сравнение с PCT, CRP започва да се повишава няколко часа по-късно и прави пик по-късно (между 1 и 3 дни от началото), а също така показва закъснение спрямо клинически регистрирания най-тежък епизод. CRP спада по-бавно при отшумяване на инфекцията³¹.

В детската възраст при фебрилитет стойности на CRP между 20 и 40 mg/L имат малък принос за диференцирането на вирусна от бактериална етиология, но при стойности по-големи от 20 mg/L е много малко вероятно да се касае за бактериална инфекция. PCT показва значително по-добра специфичност за бактериална пневмония, неясен фебрилитет при деца от 1 до 36 месеца, фебрилна неутропения при деца с малигнени заболявания, диария – асоцииран ХУС, септицемия срещу SIRS и бактериален срещу вирусен менингит⁶. CRP в неонатологията има по-ограничена информативност от PCT, тъй като много причини могат да доведат до повишаването му. PCT е по-малко зависим от неинфекциозни тъканни лезии и от аутоимунни заболявания в сравнение с CRP.

Цитокините (IL-1, 6, 10, TNF- α) се повишават много по-рано от PCT и CRP – нук в рамките на 1–2 часа от стимула. За някои от тях (IL-6) се смята, че корелират с тежестта и имат прогностична стойност при пациенти със се-

псис, но това не се отнася за TNF- α ³³. Основни недостатъци, които значително ограничават употребата им, са: ниска специфичност за бактериална инфекция; голяма вариативност на нивата между отделните индивиди (IL-6); флукуиращи нива в рамките на денонощието в зависимост от епизодите на активация и супресия на имунната реакция; инхибиция при повтарящи се стимулации с ендотоксин. Тези особености намаляват информативността на динамичното проследяване на цитокините и клиничната им значимост при инфекции с протрахиран ход. Подобни явления при PCT не се наблюдават. PCT има и по-голям $T_{1/2}$ и е значително по-стабилен *in vivo* и *in vitro*.

Въпреки че PCT до голяма степен покрива критериите за идеален биомаркер – да позволява ранна диагноза, оценка на тежестта, проследяване на хода на инфекцията и ефекта от лечението и да има прогностична стойност, неговата тежест като самостоятелен маркер не бива да се надценява. Стойностите на PCT следва да се интерпретират винаги в контекста на данните от анамнеза, обективното състояние и останалите лабораторни, микробиологични и образни изследвания. На този етап са налице сериозни основания да се смята, че PCT има качества на маркер, който може да окаже значителен принос за диагнозата и определянето на терапевтичния подход при бактериалните инфекции в детската възраст.

Литература

1. Meisner M, Procalcitonin (PCT) Biochemical and clinical aspects. 3rd revised and extended edition 57 figures, 23 tables[®] 2000 Georg Thieme Verlag, Stuttgart ISBN:3-13-105503-0.
2. Pugin J, Meisner M, Leon A, Gendrel D, Lopez AF, Guide for the Clinical Use of Procalcitonin (PCT). 7th edition: April 2008.
3. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993 Feb 27; 341(8844):515-8.
4. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998; 26:664-672.
5. Maruna P, Nedelíková K, Gürlich R., Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49 Suppl 1:557-61.
6. Churchill and Livingstone, Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, Revised Reprint, 3rd ed. Copyright © 2009 Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier.
7. Brahms, Procalcitonin Literature Review 01 New Findings Relating to Synthesis, Biochemistry and Function of PCT in Infection and Sepsis Diagnosis. 2010.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.