

УДК 616-053.31-098:612.444:612.015.6:546.41

Л.Д. Танцюра

Прокальцитонин у новорожденных детей. Неоднозначность оценки

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):37-41; doi 10.15574/SP.2018.93.37

Прокальцитонин является маркером инфицирования, который широко используют для ранней диагностики бактериального сепсиса и ответной реакции на антибактериальную терапию. В нормальных условиях прокальцитонин синтезируется в небольших количествах щитовидной железой, является предшественником кальцитонина. При инфицировании прокальцитонин синтезируется многими тканями и клетками организма и поступает в системный кровоток в большом количестве. При интерпретации показателей прокальцитонина в плазме крови у новорожденных детей необходимо учитывать его перинатальную кинетику. В нормальных физиологических условиях концентрация прокальцитонина в плазме крови в первые несколько суток жизни повышена. Одной из причин транзиторного увеличения уровня прокальцитонина в плазме крови у здоровых новорожденных детей является быстрая колонизация поверхности кожи и слизистых различными микроорганизмами сразу после рождения. Динамика снижения концентрации прокальцитонина у недоношенных детей существенно медленнее, чем у доношенных, что связано с особенностями метаболизма и незрелостью механизмов экскреции. Причиной повышения уровня прокальцитонина у новорожденных детей могут быть и неинфекционные факторы. Поэтому для диагностики сепсиса пороговые значения концентрации прокальцитонина в первые несколько суток жизни отличаются от общепризнанных референсных показателей. Интерпретировать показатели прокальцитонина у новорожденных следует не изолированно, а в комплексе с клиническими данными.

Ключевые слова: прокальцитонин, референсный интервал, новорожденные дети, сепсис.

Procalcitonin in newborns. Ambiguity of the evaluation

L.D. Tantsiura

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Procalcitonin is a marker of infection contamination, which is commonly used for early diagnostics of bacterial sepsis and a corresponding response to antibacterial therapy. Procalcitonin is synthesized in the normal condition in small amounts by the thyroid gland and is a peptide precursor of the hormone calcitonin. In a response to the contamination, lots of tissues and cells of the body start to produce procalcitonin, which enters the systemic circulation in large quantities. When interpreting the values of procalcitonin in blood plasma in newborns, their perinatal kinetics must be considered. In normal physiological conditions, the procalcitonin plasma concentration during the first days of life is increased. A contributor to the transient increase in the procalcitonin plasma level in healthy newborns is the rapid colonization of skin surface and mucous membranes by various microorganisms immediately after birth. The dynamics of the procalcitonin reduction in the preterm newborns is much slower than in the full-term ones, which is due to the metabolic features and immaturity of the excretory mechanisms. The cause of procalcitonin increase in neonates may be non-infectious factors. Consequently, threshold values of procalcitonin for the diagnosis of sepsis in the first few days of life differ from the standard reference ranges. Interpretation of the procalcitonin level in neonates should not be isolated and take into account clinical data.

Key words: procalcitonin, reference ranges, neonates, sepsis

Прокальцитонін у новонароджених дітей. Неоднозначність оцінки

Л.Д. Танцюра

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Прокальцитонін є маркером інфікування, який широко використовують для ранньої діагностики бактеріального сепсису і відповідної реакції на антибактеріальну терапію. За нормальних умов прокальцитонін синтезується у невеликих кількостях щитоподібною залозою, є попередником кальцитоніну. При інфікуванні прокальцитонін синтезується багатьма тканинами і клітинами організму і надходить у системний кровотік у великій кількості. При інтерпретації показників прокальцитоніну у плазмі крові у новонароджених дітей необхідно враховувати його перинатальну кінетику. У нормальних фізіологічних умовах концентрація прокальцитоніну у плазмі крові протягом перших днів життя підвищена. Однією з причин транзиторного підвищення рівня прокальцитоніну у плазмі крові у здорових новонароджених дітей є швидка колонізація поверхні шкіри і слизових різними мікроорганізмами відразу після народження. Динаміка зниження концентрації прокальцитоніну у недоношених дітей значно повільніша, ніж у доношених, що пов'язано з особливостями метаболізму і незрілістю механізмів екскреції. Причиною підвищення рівня прокальцитоніну у новонароджених дітей можуть бути і неінфекційні чинники. Тому для діагностики сепсису порогові значення концентрації прокальцитоніну у перші кілька днів життя відрізняються від загальноновизначених референсних показників. Інтерпретувати показники прокальцитоніну у новонароджених слід не ізольовано, а в комплексі з клінічними даними.

Ключові слова: прокальцитонін, референсні показники, новонароджені діти, сепсис.

Прокальцитонин представляет собой пептид, состоящий из 116 аминокислот, и является предшественником для гормона кальцитонина, который синтезируется в щитовидной железе для регулирования концентрации кальция в плазме крови. В нормальных условиях щитовидная железа является единственной тканью, которая синтезирует прокальцитонин. Синтез прокальцитонина кодируется геном *CALC-1*, расположенным на 11-й хромосоме. В организме все ткани обладают способностью продуцировать прокальцитонин, но только С-клетки щитовидной железы

экспрессируют соответствующие ферменты, которые способствуют преобразованию прогормона в зрелый кальцитонин [3].

При нормальных физиологических условиях уровень прокальцитонина в плазме крови минимален. Однако в случае инфицирования прокальцитонин секретируется в кровь без увеличения концентрации кальцитонина [4].

При воспалении стимуляция синтеза прокальцитонина происходит двумя альтернативными механизмами: прямой путь, индуцированный липополисахаридами и токсичными метаболитами микроорганизмов, и непрямой —

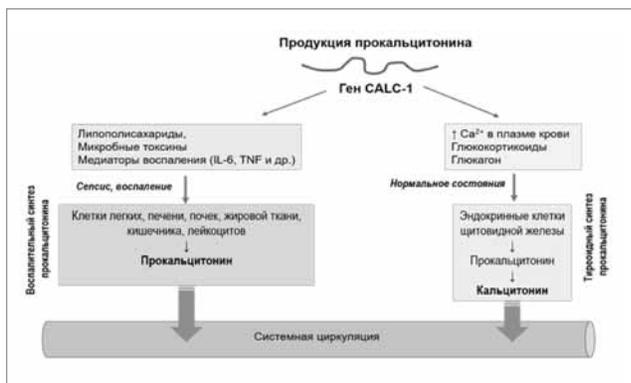


Рис. 1. Синтез прокальцитонина в норме и при воспалении

обусловленный влиянием различных медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-6, тумор-некротизирующий фактор и др. При таких условиях прокальцитонин вырабатывается многими тканями и типами клеток по всему организму, включая лейкоциты, печень, селезенку, легкие, почки, поджелудочную железу, жировую ткань, кишечник, головной мозг [8,21] (рис. 1).

Микробная инфекция индуцирует повышенную экспрессию гена CALC-1 с последующим высвобождением прокальцитонина, концентрация которого в плазме крови коррелирует с тяжестью заболевания [21].

В условиях сепсиса микроорганизмы и их антигены стимулируют противовоспалительные медиаторы, которые запускают иммунный ответ макроорганизма или хозяина. Предшественники, зрелые формы и продукты деградации этих медиаторов проникают из очага локализации в системную циркуляцию [30].

В ответ на бактериальные эндотоксины уровень прокальцитонина быстро возрастает в течение 3–4 ч с достижением пика к 6–24 часам после инфицирования и остается высоким на протяжении 24–48 часов. Период полувыведения PCT составляет около 24 ч [11,13,16].

Увеличение концентрации прокальцитонина коррелирует с тяжестью заболевания и летальностью. Поэтому прокальцитонин используется как ранний биомаркер бактериальной инфекции. Исследование изменения его концентрации в крови может оказать помощь в оценке прогрессирования инфекции и ответной реакции на проводимую антибактериальную терапию [8,19,26].

Использование показателя прокальцитонина в плазме крови как диагностического инструмента для подтверждения или исключения сепсиса у новорожденных детей противо-

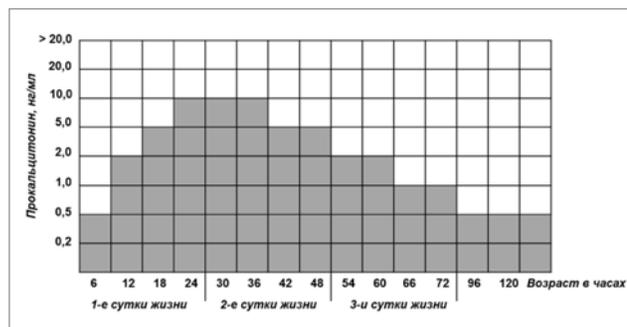


Рис. 2. Нормальные, адаптированные к возрасту, показатели прокальцитонина в плазме крови у здоровых новорожденных детей [6,27]

речиво. Ряд исследователей демонстрируют эффективную диагностическую ценность прокальцитонина в качестве раннего маркера сепсиса, тогда как другие авторы подчеркивают недостаточную специфичность прокальцитонина в данной возрастной группе [10,14,24,29].

Столь разноречивые мнения связаны с особенностями перинатальной кинетики прокальцитонина. Целый ряд исследований продемонстрировал увеличение концентрации прокальцитонина в плазме крови у здоровых новорожденных детей в течение первых нескольких суток жизни [5–7,25].

При интерпретации показателей прокальцитонина у новорожденных ссылаются на ставшее уже классическим исследование Chiesa и соавт., в котором было показано, что у здоровых детей на протяжении первых нескольких суток жизни регистрируется повышенная концентрация прокальцитонина в плазме крови. Пик концентрации 1,5–2,5 нг/мл (диапазон 0,1–20 нг/мл) достигался в течение первых 24–48 часов жизни и возвращался к норме на третьи сутки жизни [6].

На рис. 2 представлены нормальные показатели концентрации прокальцитонина в плазме крови у здоровых новорожденных детей в первые трое суток жизни.

Кроме того, в ряде исследований сообщалось о физиологических различиях уровня прокальцитонина в первые несколько суток после рождения между доношенными и недоношенными детьми [9,28].

В недавнем исследовании Fukuzumi и соавт. показали, что повышенная концентрация прокальцитонина у недоношенных детей сохраняется дольше, чем у доношенных. В этой категории пациентов уровень прокальцитонина достигал уровня взрослого или здорового ребенка спустя 9 недель после рождения. У доношенных новорожденных концентрация

прокальцитонина снижалась до нормального уровня к 5-м суткам жизни [9]. Аналогичные данные по срокам снижения уровня прокальцитонина получены и в других исследованиях [5,28].

Различия в сроках нормализации уровня прокальцитонина могут объясняться менее зрелыми механизмами экскреции у недоношенных в сравнении с доношенными детьми, незрелой эндокринной системой и метаболизмом, а также остеогенезом и метаболизмом кальция [9].

Однако вопрос, какие факторы влияют на увеличение уровня прокальцитонина в крови у новорожденных детей, пока остается недостаточно изученным.

Assuma и соавт. предположили, что, учитывая низкую молекулярную массу (≈ 12 кДа), прокальцитонин может проникать от матери к ребенку трансплацентарно. Было проведено исследование, в котором у 121-й только что родившей матери и их здоровых детей исследовали уровень прокальцитонина в плазме крови в возрасте 24-х и 48-ми часов. У новорожденных детей уровень прокальцитонина был достоверно выше, чем у их матерей. Авторы показали, что постнатальное увеличение концентрации прокальцитонина в плазме крови у здоровых новорожденных обусловлено собственным эндогенным синтезом и не связано с трансфером прокальцитонина через плацентарный барьер от матери к ребенку [2].

Одной из причин транзиторного увеличения концентрации прокальцитонина в плазме крови у здоровых новорожденных детей является быстрая колонизация поверхности кожи и слизистых различными микроорганизмами сразу после рождения. А также заселение микроорганизмами желудочно-кишечного тракта [18,25].

При колонизации кожи микроорганизмы могут проникать через волосяной фолликул и локально активировать макрофаги кожи с последующей продукцией интерлейкина-6 (многофункциональный медиатор воспаления, синтез которого увеличивается в первые сутки после рождения) [15].

Кроме того, метаболическое состояние новорожденного исходно характеризуется низким напряжением кислорода в крови. Усугубление состояния могут вызвать интранатальные проблемы и дистресс плода, что также влияет на синтез медиаторов воспаления. Jokic и соавт. показали, что фетальный дистресс и острая гипоксия новорожденного увеличивают продукцию интерлейкина-6 и интерлейкина-8. А

интерлейкин-6, в свою очередь, стимулирует синтез прокальцитонина [12].

Интерлейкин-6 способствует формированию реакции острой фазы, вызывая образование в гепатоцитах белков острой фазы, таких как С-реактивный белок, липополисахарид-связывающий белок, прокальцитонин и др. Роль белков острой фазы заключается в выведении и детоксикации микроорганизмов и их токсинов [15,18].

В литературе имеются данные о том, что уровень прокальцитонина в плазме крови повышается не только при инфекционных заболеваниях. Повышенная концентрация прокальцитонина регистрировалась у детей с респираторным дистресс-синдромом, гемодинамической недостаточностью [14], перинатальной асфиксией [20], внутричерепным кровоизлиянием, пневмотораксом и после реанимации. В указанных случаях уровень прокальцитонина не отличался от такового у новорожденных с сепсисом на протяжении первых 48 часов после появления клинических признаков инфекции [7,14]. Повышенный уровень прокальцитонина, зафиксированный у новорожденных детей, нуждавшихся в реанимации после рождения, может быть обусловлен стрессовой реакцией или тканевой гипоксией [7,20].

Интерпретация уровня прокальцитонина в первые сутки жизни для точной диагностики бактериальной инфекции у новорожденных затруднительна, поскольку его плазменная концентрация возрастает при различных неинфекционных заболеваниях/состояниях. Lapillonne и соавт. сообщили, что уровень прокальцитонина у недоношенных был значительно выше в группе детей с инфекцией по сравнению с таковыми без инфекции, но эта специфичность для диагностики бактериальной инфекции была поразительно низкой (50%). Авторы исследования подчеркнули, что недостаток специфичности был частично объяснен значительно высоким уровнем прокальцитонина у детей без инфекционного процесса, с респираторным дистресс-синдромом или гемодинамической недостаточностью в сравнении с другими пациентами без инфекции и указанных состояний [14].

По данным исследования, проведенного в Японии, было показано увеличение концентрации прокальцитонина у новорожденных детей с респираторными расстройствами неинфекционного генеза (респираторный дистресс-синдром, транзиторное тахипноэ новорожденных,

синдром утечки воздуха, врожденная диафрагмальная грыжа), которые нуждались в проведении респираторной терапии [22].

При интерпретации показателей прокальцитонина у новорожденных детей на протяжении первых трех суток жизни необходимо учитывать его нормальную кинетику у здоровых детей. Для диагностики сепсиса наиболее показательным является уровень прокальцитонина в первые сутки жизни, а не сразу после рождения. По данным Altunhan и соавт., для диагностики сепсиса пороговый уровень при рождении составляет 0,59 нг/мл (чувствительность 78,7%, специфичность 68,6%) и 5,38 нг/мл в первые сутки жизни (чувствительность 83,3%, специфичность 88,6%) [1]. Поэтому забор крови на исследование концентрации прокальцитонина с целью диагностики сепсиса необходимо производить спустя несколько часов после рождения, чтобы позволить организму синтезировать его в достаточном количестве.

Lopez-Sastre и соавт. в своем исследовании показали, что у новорожденных детей плазменная концентрация прокальцитонина как маркера бактериальной инфекции у детей в первые 48 часов жизни требует специфической интерпретации данных. Для диагностики сепсиса авторы вывели пороговые значения концентрации прокальцитонина при заборе крови на исследование в определенный интервал времени на протяжении первых двух суток жизни. Так, в образце крови, взятом сразу после рождения, диагностически значимым показателем зафиксирован уровень 0,55 нг/мл (чувствительность 75,4%, специфичность 72,3%). При заборе крови в первые 12–24 часа жизни пороговым значением для диагностики сепсиса показано значение 4,7 нг/мл (чувствительность 73,8%, специфичность 80,8%); и в первые 36–48 часов жизни —

1,7 нг/мл (чувствительность 77,6%, специфичность 79,2%) [17].

Следует заметить, что данные, полученные в исследованиях Altunhan и соавт. и Lopez-Sastre и соавт. по оценке уровня прокальцитонина сразу после рождения и в первые сутки жизни, схожи. Поэтому, по мнению автора, при интерпретации показателей у конкретного пациента стоит учитывать результаты упомянутых исследований.

По результатам недавнего метаанализа было показано, что для диагностики сепсиса у новорожденных детей наилучшая чувствительность и умеренная точность зафиксирована при уровне прокальцитонина 2,0–2,5 нг/мл [23].

Заключение

Оценка и интерпретация показателей уровня прокальцитонина в плазме крови у новорожденных детей требует особого подхода. Необходимо учитывать, что в нормальных физиологических условиях концентрация прокальцитонина в плазме крови в первые несколько суток жизни повышена. Динамика снижения концентрации прокальцитонина у недоношенных детей существенно медленнее, чем у доношенных. На повышение уровня прокальцитонина влияет не только инфекционный фактор, но и неинфекционные причины: респираторный дистресс-синдром, транзиторное тахипноэ новорожденных, пневмоторакс, врожденная диафрагмальная грыжа, гемодинамическая недостаточность, асфиксия при рождении и необходимость в реанимации. Поэтому интерпретировать показатели прокальцитонина следует не изолированно, а в комплексе с клиническими данными.

Автор заявляет про отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Altunhan H, Annagur A, Ors R et al. (2011). Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis.* 15:854–858.
- Assuma M, Signore F, Pacifico L et al. (2000). Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offsprings: A longitudinal study. *Clin Chem.* 46:1583–1587.
- Becker KL, Snider R, Nylan ES. (2008). Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 36(03):941–952.
- Benitz WE. (2010). Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin. Perinatol.* 37: 421–438.
- Chiesa C, Natale F, Pascone R et al. (2011). C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta.* 412:1053–1059.
- Chiesa C, Panero A, Rossi N et al. (1998). Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis.* 26(03):664–672.
- Chiesa C, Pellegrini G, Panero A et al. (2003). C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem.* 49(01):60–68.
- Davies J. (2015). Procalcitonin. *J Clin Pathol.* 68: 675–679.
- Fukuzumi N, Osawa K, Sato I et al. (2016). Age-specific percentile-based reference curve of serum procalcitonin concentrations in Japanese preterm infants. *Scientific Reports.* 6:23871.
- Groselj-Grenc M, Ihan A, Pavcnik-Arnol M et al. (2009). Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically

- ill neonates and children. *Intensive Care Med.* 35(11): 1950–1958.
11. Hans-Gerhard Schneider, Que Thanh Lam. (2007). Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology.* 39(4): 383–390.
 12. Jokic M, Guillois B, Cauquelin B et al. (2000). Fetal distress increases interleukin-6 and interleukin-8 and decreases tumour necrosis factor- α cord blood levels in noninfected full-term neonates. *Br J Ob Gyn.* 107:420–425.
 13. Lam HS, Ng PC. (2008). Biochemical markers of neonatal sepsis. *Pathology.* 40:141–148.
 14. Lapillonne A, Basson E, Monneret G et al. (1998). Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet.* 351:1211–1212.
 15. Levy O. (2007). Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol.* 7:379–390.
 16. Llorente E, Prieto B, Cardo L et al. (2007). Umbilical cord blood serum procalcitonin by time-resolved amplified cryptate emission (TRACE) technology: Reference values of a potential marker of vertically transmitted neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 45: 1531–1535.
 17. Lopez-Sastre L, Solis DP, Serradilla VR et al. (2007). Evaluation of procalcitonin for the diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatr.* 7:9. Published online 2007 Feb 26.
 18. Marchini G, Berggren V, Djilali-Merzoug R, Hansson LO. (2000). The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus-newborn infant. *Acta Paediatr.* 89:1082-1086.
 19. Markic J, Saraga M, Dahlem P. (2017). Sepsis Biomarkers in Neonates and Children: C-Reactive Protein and Procalcitonin. *J Child Sci.* 1:89-95.
 20. Monneret G, Labaune JM, Isaac C et al. (1998). Increased serum procalcitonin levels are not specific to sepsis in neonates [letter]. *Clin Infect Dis.* 27:1559-1560.
 21. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. (2001). Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 86(01):396-404.
 22. Ochi F, Higaki T, Ohta M et al. (2014). Procalcitonin as a marker of respiratory disorder in neonates. *Pediatrics International.* 57(2):263-268.
 23. Pontrelly G, De Crescenzo F, Buzzetti R et al. (2017). Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. (2017) *BMC Infect Dis.* 17(1):302. Published online 2017 Apr 24.
 24. Resch B, Gusenleitner W, Muller WD. (2003). Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr.* 92(02):243-245.
 25. Sachse C, Dressler F, Henkel E. (1998). Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem.* 44:1343-1344.
 26. Schuetz P, Chiappa V, Briel M et al. (2011). Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions. *Arch Intern Med.* 171:1322-1331.
 27. Stocker M, Hop WC, van Rossum AM. (2010). Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPlns): effect of peocalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early onset sepsis: s multicenter randomized superiority and non-inferiority intervention study. *BMC Pediatr.* 10:89-96.
 28. Turner D, Hammerman C, Rudensky B et al. (2006). Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 91:283-286.
 29. Turner D, Hammerman C, Rudensky B et al. (2006). The role of procalcitonin as a predictor of nosocomial sepsis in preterm infants. *Acta Paediatr.* 95(12):1571-1576.
 30. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S et al. (2017). Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care.* 5:51.

Сведения об авторах:

Танцюра Людмила Дмитриевна — к.мед.н., доц. кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, врач-анестезиолог детский отделения анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных детской городской клинической больницы №1 г. Киева. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел. +38 (044) 201 32 24.

Статья поступила в редакцию 21.02.2018 г., принята к печати 14.09.2018 г.