

СТАТЬЯ

УДК 616.831-005:616.94

**ПРОКАЛЬЦИТОНИН – МАРКЕР СЕПСИСА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

<sup>1</sup>Невзорова М.С., <sup>1</sup>Боталова Н.И., <sup>1</sup>Боталов Н.С., <sup>2</sup>Михайлова Н.Д.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, Пермь, e-mail: nevzorov.al@yandex.ru;

<sup>2</sup>ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница № 3», Пермь

Сепсис является важной медико-социальной проблемой и одной из основных причин летальности при развитии критических состояний. На сегодня в мире ежегодно регистрируется более 18 млн случаев сепсиса, что обусловлено использованием большого количества инвазивных медицинских технологий, увеличением объемов оперативных вмешательств, бесконтрольного применения антибактериальных препаратов, увеличением устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. В связи с вышеперечисленным в настоящее время ведется активный поиск объективных биохимических маркеров сепсиса для своевременной диагностики, так как классические маркеры воспаления (количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ, уровень СРБ) имеют низкую специфичность и чувствительность. Было проведено исследование содержания прокальцитонина у 487 больных с ОНМК на базе ГБУЗ ПК ГКБ № 3 в отделении реанимации, палаты интенсивной терапии и неврологического отделения на протяжении 2018 г. с целью изучения информативности динамического определения лабораторного маркера сепсиса. В результате установлено, что увеличение концентрации прокальцитонина имеет прямую связь с тяжестью состояния больных. Прокальцитонин является достоверным маркером развития сепсиса у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Определение его концентрации дает информацию о течении заболевания и позволяет прогнозировать исход болезни.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, прокальцитонин, биохимический маркер сепсиса, синдром системной воспалительной реакции

**PROCALCITONIN – MARKER OF SEPSIS-FOR EXAMPLE, PATIENTS WITH ACUTE VIOLATION OF CEREBRAL CIRCULATION**

<sup>1</sup>Nevzorova M.S., <sup>1</sup>Botalova N.I., <sup>1</sup>Botalov N.S., <sup>2</sup>Mikhaylova N.D.

<sup>1</sup>Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, e-mail: nevzorov.al@yandex.ru;

<sup>2</sup>GBUZ PC «City Clinical Hospital № 3», Perm

Sepsis – is an important medical and social problem, remains one of the main causes of death in the development of critical conditions. Today in the world more than 18 million cases of sepsis are registered annually that is connected with wide application of invasive medical technologies, expansion of volumes of surgical interventions, uncontrolled application of antibacterial preparations, increase in antibiotic-resistant microorganisms. Therefore, in recent years there has been an intensive search for objective biochemical marker for the timely diagnosis of sepsis as a classical markers of inflammation (white blood cell count, platelets, leukocyte formula, erythrocyte sedimentation rate, CRP level) have a low specificity and sensitivity. A study of the content of procalcitonin in 487 patients with onmc on the basis of GBUZ PC ГКБ № 3 in the intensive care unit, intensive care unit and neurological Department during 2018 was conducted to study the in formativeness of the dynamic determination of the laboratory marker of sepsis. As a result, it was found that the increase in the concentration of procalcitonin has a direct relationship with the severity of the condition of patients. Procalcitonin is a reliable marker of sepsis in patients with acute cerebrovascular disease. Determination of its concentration provides information about the course of the disease and allows you to predict the outcome of the disease.

**Keywords:** acute cerebrovascular accident, procalcitonin, biochemical marker of sepsis, systemic inflammatory reaction syndrome

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – патологический процесс в головном мозге, связанный с недостаточностью кровообращения или спонтанным нетравматическим внутримозговым кровоизлиянием. Инсульт является разновидностью ОНМК и представляет собой внезапное появление очаговой неврологической симптоматики и/или общих мозговых нарушений. Данное состояние может сохраняться более 24 ч или приводить к летальному исходу в короткий промежуток времени вследствие причины цереброваскулярного происхождения. Инсульт яв-

ляется одной из основных причин смерти и инвалидности взрослого населения во всем мире. Среди причин смертности в России инсульт занимает третье место. Риск развития инсульта прогрессивно нарастает с увеличением возраста [1, 2].

Профилактика осложнений ОНМК включает в себя профилактику гипостатической пневмонии, мочевых инфекций, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен нижних конечностей, водно-электролитных и трофических нарушений [2].

В настоящее время наиболее частыми осложнениями ОНМК являются нозокоми-

альные инфекции, большинство которых имеют бактериальное происхождение. Нозокомиальные инфекции могут вызываться различными возбудителями (облигатные и оппортунистические), которые устойчивы к большинству факторов окружающей среды, быстро приобретая устойчивость к антибиотикам [2, 3].

Среди данных инфекций преобладают инфекции мочевыводящих путей, в 80% случаев их развитие связано с использованием мочевых дренажей и катетеров, так как острая задержка мочи в остром периоде инсульта развивается у трети больных. Использование антибиотиков широкого спектра действия для профилактики и лечения катетер-ассоциированных инфекций не всегда оказывается эффективным и способствует селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [2, 3].

Ежегодно регистрируется свыше 18 млн случаев сепсиса в мире, из которых 30% заканчиваются летальным исходом, при этом нанося экономический ущерб более чем 20 млрд долл. в год. Такой уровень заболеваемости возникает в результате демографического старения населения, большого количества иммунодефицитных состояний, использования химиотерапии при лечении онкологических заболеваний, широкого применения инвазивных процедур. Сепсис является основной причиной смертности пациентов в отделениях интенсивной терапии и реанимации. Смертность от сепсиса в Европе варьирует от 28% до 41% [1–3].

Сепсис – патологическое состояние, которое развивается в виде синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) в результате попадания в кровь инфекционных агентов. Данный процесс характеризуется полиорганной недостаточностью и тяжелым прогрессирующим течением. Инфекционные агенты могут проникнуть в кровеносное русло различными путями: при генерализации какой-либо местной инфекции или при занесении микроорганизмов извне при оперативных вмешательствах, катетеризации вен и других видах медицинских манипуляций [4].

Возбудителями сепсиса могут быть патогенные, условно-патогенные микроорганизмы: кокки (стафилококки, пневмококки, менингококки), кишечная палочка, синегнойная палочка, микобактерия туберкулеза, клебсиелла, вирусы герпетической группы, грибы рода *Candida*, *Aspergillus* [3, 4].

От стадии септического процесса будет зависеть клиническая картина и диагностика. При сепсисе имеется очаг инфекции и два или более признаков синдрома системной воспалительной реакции: фе-

брильная (38 °C и выше), либо нормальная температура тела, тахикардия (90 ударов в минуту и более), учащение частоты дыхания (более 20 в минуту), лейкоцитоз или лейкопения [4].

За последние десятилетия намного улучшились методы диагностики, что позволяет начинать лечение сепсиса в наиболее ранние сроки, однако показатели летальности продолжают увеличиваться. Исходя из этого, одной из ключевых проблем остается установление методик, позволяющих улучшить точность, воспроизводимость и клиническую ценность диагноза сепсиса. Поэтому в настоящее время ведется активный поиск объективных биохимических маркеров сепсиса, так как нет универсального метода своевременной диагностики данного критического состояния [4, 5].

Прокальцитонин впервые был обнаружен французскими военными врачами при измерении уровней биомаркеров у пациентов с обширными ожогами. У больных с высоким содержанием прокальцитонина в крови в дальнейшем развивались инфекционные осложнения, а именно сепсис и септический шок, что объясняло взаимосвязь между высокими уровнями прокальцитонина и системного воспаления [5].

Прокальцитонин является предшественником кальцитонина, пептидного гормона парафолликулярных клеток щитовидной железы. Препрокальцитонин является исходной белковой молекулой, состоит из аминокислотных остатков 1-141, из которой путем протеолиза образуется прокальцитонин, а затем кальцитонин. В свою очередь, прокальцитонин является гликопротеином, состоящим из 116 аминокислот с молекулярной массой 12793 Да. При отсутствии инфекционно-воспалительного процесса из прокальцитонина образуются гормоны (кальцитонин, катакальцин и М-концевой пептид), которые регулируют фосфорно-кальциевый обмен в организме человека.

Определение прокальцитонина является достоверным маркером развития сепсиса у больных, позволяет выбрать необходимую тактику антибактериальной терапии, оценить ее эффективность, определить оптимальную продолжительность лечения и выявить прогноз заболевания [2, 5].

Главными стимуляторами синтеза прокальцитонина являются бактериальные эндотоксины, индукторами продукции являются липополисахариды грамотрицательных бактерий, которой предшествует повышение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-2, ФНО-альфа. При инфекционных заболеваниях прокальцитонин синтезируется за пределами щито-

видной железы: в печени, почках, мышцах и в жировых клетках. Затем прокальцитонин выделяется в кровоток, накапливается, его уровень в крови возрастает [3, 4].

Диагностическая ценность маркера определяется тем, что уровень прокальцитонина повышается спустя 3 ч при системной реакции организма на инфекцию. При эффективной антибактериальной терапии происходит быстрое снижение прокальцитонина.

Критерии оценки результатов исследования:

– менее 0,05 нг/мл – концентрация прокальцитонина в крови здоровых пациентов, отсутствие ССВР;

– <0,5 нг/мл – незначительная ССВР при местных бактериальных инфекциях с легким течением (тонзиллит, отит, цистит, бронхит);  
– 0,5 – < 2 нг/мл – достоверная ССВР, умеренной степени. Инфекция возможна. При доказанной инфекции: диагноз сепсиса положительный. Рекомендованы дальнейшие определения уровня прокальцитонина (каждые 6–24 ч);

– >2, но < 10 нг/мл – тяжелая ССВР, сепсис. Высокий риск развития полиорганной недостаточности. При продолжительном повышенном значении (более 4 дней) коррекция терапии. Неблагоприятный прогноз;

– >10 нг/мл – выраженная ССВР вследствие тяжелого бактериального сепсиса или септического шока – данный уровень прокальцитонина часто связан с органной недостаточностью. Нарастание прокальцитонина – показатель неблагоприятного прогноза [1, 2].

Цель исследования: оценка распространенности септических осложнений у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.

#### Материалы и методы исследования

Были проведены исследования содержания прокальцитонина у 487 больных с ОНМК отделения реанимации, палаты интенсивной терапии и неврологического отделения на протяжении 2018 г. на базе ГБУЗ ПК ГКБ № 3.

Исследования проводились наборами реагентов для иммуноферментного определения концентрации прокальцитонина в сыворотке (плазме) крови «Прокальцитонин – ИФА – БЕСТ».

Принцип анализа: «sandwich» – вариант твердофазного трехстадийного ИФА на планшетах.

– Количество определений: 96 (разборный вариант планшета). Возможно проведение 12 независимых постановок анализа по 8 определений в каждом, включая контроли.

– Чувствительность: 0,04 нг/мл.  
– Диапазон измерения: 0–12,8 нг/мл.  
– Исследуемый образец: 20 мкл сыворотки или плазмы.

– Общее время инкубации: 2 ч 30 мин.  
– Учет результатов: спектрофотометрия на длине волны 450 нм.

– Срок хранения: 12 месяцев при (2–8)°С.  
– Наличие калибраторов и контрольного образца.

#### Результаты исследования и их обсуждение

При первичном обследовании больных на содержание прокальцитонина в крови выявлено следующее (таблица).

Содержание прокальцитонина в сыворотке крови больных ОНМК

Содержание прокальцитонина, нг/мл	Количество больных	% от общего количества больных
менее 0,05	88	18,1%
0,05–0,5	152	31,2%
0,5–2,0	162	33,3%
2,0–10	53	10,9%
более 10	32	6,5%

Из таблицы видно, что у достаточно большого процента (18,1%) больных с ОНМК содержание прокальцитонина не превышало нормальные пределы. Это свидетельствует на данном этапе об отсутствии системной воспалительной реакции. Из этого числа больных повторно было назначено исследование прокальцитонина 36 больным. В последующем у 14 больных отмечилось ухудшение состояния и повышенные значения прокальцитонина, что означало развитие более поздних осложнений, присоединение бактериальных инфекций. Так как этим больным была назначена эффективная антибактериальная терапия, цифры значений прокальцитонина быстро пришли в норму.

Содержание прокальцитонина в крови от 0,5 до 2,0 нг/мл (рисунок) было выявлено у большинства больных с ОНМК (33,3%), что свидетельствует о наличии у них системной инфекции.

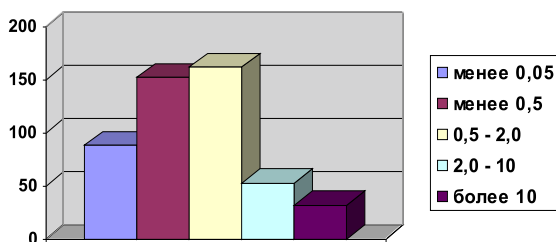
Для уточнения диагноза «сепсис» в этих случаях рекомендуется дальнейшее определение прокальцитонина в крови в динамике с частотой повторения через 6–24 ч. Из этой категории больных повторное обследование на содержание прокальцитонина было назначено 83 больным:

– у 42 больных наметилась положительная динамика, что свидетельствует об адекватной антибактериальной терапии, или

повышение уровня прокальцитонина было транзиторным вследствие гипоксии;

– у 14 больных зарегистрировано отсутствие динамики, но у этих больных имелись два и более признаков синдрома системной воспалительной реакции;

– у 27 больных зарегистрирована отрицательная динамика в количественном содержании прокальцитонина и наличие очага инфекции и признаков ССВО (синдрома системной воспалительной реакции).



*Концентрация прокальцитонина в сыворотке крови больных с ОНМК*

Также в дальнейшем были направлены на обследование 68 больных с содержанием прокальцитонина от 0,05 до 0,5 нг/мл. У 13 больных было отмечено повышение прокальцитонина по сравнению с первоначальным, что свидетельствует о генерализации процесса. Динамическое определение прокальцитонина выявило у 9 больных постепенное нарастание цифр в течение продолжительного времени, что определило необходимость интенсивной терапии.

У категории больных с содержанием прокальцитонина от 2,0 до 10 нг/мл была отмечена тенденция к последующему повышению уровня прокальцитонина, что свидетельствовало об инфекционном процессе с системным воспалением, приведшим к сепсису, в результате чего были предприняты соответствующие терапевтические стратегии. Содержание прокальцитонина более 10 нг/мл наблюдалось исключительно у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком.

### Выводы

1. Прокальцитонин является достоверным ранним маркером развития сепсиса у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, что позволяет своевременно начать эффективную терапию.

2. Исследования концентрации прокальцитонина дают информацию о течении заболевания и позволяют прогнозировать исход болезни.

3. Определение прокальцитонина с учетом анамнеза и клинического состояния пациента позволяет дифференцировать воспалительные процессы бактериальной или вирусной этиологии на ранних этапах.

4. Определение прокальцитонина является одним из самых хронологически быстрых в выполнении лабораторных показателей, что делает этот показатель исключительно ценным в выявлении и диагностике выраженности бактериальных инфекций, оценке эффективности проводимого лечения и мониторингования состояния больных с сепсисом, септическим шоком.

Сепсис у больных с ОНМК является актуальной медико-социальной и экономической проблемой здравоохранения. Данное заболевание представляет собой гетерогенный процесс с выраженной индивидуальной вариабельностью, чем усложняет постановку диагноза и проведение лечения.

Определение прокальцитонина в крови позволяет верифицировать диагноз в ранние сроки, контролировать эффективность процесса лечения, прогнозировать течение заболевания. Выбор алгоритма практического применения биохимических маркеров сепсиса является перспективной клинической задачей, должно использоваться в рутинной практике в отделениях интенсивной и неотложной терапии.

### Список литературы

1. Звягин А.А., Демидова В.С., Смирнов Г.В. Биологические маркеры в диагностике и лечении сепсиса // Раны и раневые инфекции. 2016. № 3. С. 19–22.
2. Никифорова Ю.Г., Точило С.А., Марочков А.В. Сравнительная оценка информативности определения прокальцитонина, С-реактивного белка и холестерина как лабораторных маркеров сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. № 13. С. 47–48.
3. Климов И.А., Коломоец Ю.В., Попов К.С., Новиков Е.А. Применение интермиттирующей катетеризации мочевого пузыря в стандарте оказания медицинской помощи больным с ОНМК // Военно-медицинский журнал. 2008. № 10. С. 59–60.
4. Якубцевич Р.Э. Сепсис в интенсивной терапии: современные аспекты диагностики // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016. № 1. С. 11–12.
5. Колесниченко А.П., Мосякин Н.А., Распопин Ю.С., Кондрашов М.А. Информативность различных биохимических маркеров сепсиса: литературные и собственные данные // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 4. С. 11–13.