

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-2-5-13

# ИЗМЕНЕНИЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ И ЕГО РОЛЬ В СИСТЕМНОМ ОТВЕТЕ НА ТРАВМУ

Ю. С. ПОЛУШИН<sup>1</sup>, А. А. АФАНАСЬЕВ<sup>1</sup>, И. В. ШЛЫК<sup>1</sup>, Л. П. ПИВОВАРОВА<sup>2</sup>, М. Е. МАЛЫШЕВ<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Прокальцитонин – важный биомаркер, используемый в клинической практике для диагностики сепсиса. Однако в ближайшем посттравматическом периоде повышение его концентрации может регистрироваться и при отсутствии явного очага инфекции.

**Цель:** уточнить значение прокальцитонина как биомаркера у пострадавших с сочетанной травмой.

**Методика.** Обследовано 76 пострадавших, которых разделяли на подгруппы с учетом тяжести травмы (ISS < 20 и ISS > 20 баллов) и исхода (благоприятный, неблагоприятный, с инфекционными осложнениями или без них). Динамику концентрации прокальцитонина в подгруппах сопоставляли с выраженностью системного ответа на повреждение, изменениями IL-6, IL-8, IL-10, CD14, HLA-DR, секреторного иммуноглобулина А. Забор крови производили при поступлении, через 12 ч, на 1, 3, 7, 10-е сут.

**Результаты.** Установлено, что при сочетанной травме повышение концентрации прокальцитонина в крови происходило сразу и особенно заметно при тяжелых (ISS > 20 баллов) повреждениях. Уже в 1-е сут она превышала нормальные значения в десятки раз и оставалась выше нормы в течение ближайшего посттравматического периода. Эти изменения не были связаны с генерализованным инфекционным процессом. На протяжении всего срока наблюдения динамика прокальцитонина, хотя и с некоторым опозданием, но совпадала с изменениями системной воспалительной реакции, а также противо- и провоспалительных цитокинов. Повторное повышение уровня прокальцитонина при манифестации очага инфекции проявлялось не всегда, чаще – у лиц с летальным исходом. Высокий уровень прокальцитонина в остром периоде после травмы указывал на большую вероятность развития септических осложнений на 7–10-е сут.

**Заключение.** Наряду с отводимой прокальцитонину ролью биомаркера инфекции, изменения его концентрации в раннем посттравматическом периоде можно рассматривать в качестве лабораторного признака выраженности системного ответа организма на повреждение.

**Ключевые слова:** сепсис, травма, биомаркеры, прокальцитонин, секреторный иммуноглобулин А, бактериальная транслокация

**Для цитирования:** Полушин Ю. С., Афанасьев А. А., Шлык И. В., Пивоварова Л. П., Малышев М. Е. Изменения прокальцитонина в посттравматическом периоде и его роль в системном ответе на травму // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 5-13. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-5-13

## CHANGES OF PROCALCITONIN LEVEL IN THE POST-TRAUMATIC PERIOD AND ITS ROLE IN SYSTEMIC RESPONSE TO TRAUMA

YU. S. POLUSHIN<sup>1</sup>, A. A. AFANASIEV<sup>1</sup>, I. V. SHLYK<sup>1</sup>, L. P. PIVOVAROVA<sup>2</sup>, M. E. MALYSHEV<sup>2</sup><sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>I. I. Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia

Procalcitonin is an important marker used in the clinical practice for sepsis diagnostics. However the increase of its concentration can be registered in the early post-traumatic period with no obvious nidus of infection.

**Goal:** to clarify the value of procalcitonin as a biomarker in those with concurrent trauma.

**Methods.** 76 those injured were examined and divided into subgroups depending on the severity of trauma (ISS < 20 and ISS > 20 scores) and outcome (favorable, unfavorable, with infectious complications and no infectious complications). The changes in procalcitonin level in the subgroups were compared with intensity of the systemic response to the injury through changes in IL-6, IL-8, IL-10, CD14, HLA-DR, secretory immunoglobulin A. Blood was collected upon admission to hospital, in 12 hours, on the 1st, 3rd, 7th and 10th days.

**Results.** It has been found out that in case of concurrent trauma the procalcitonin level in blood increased immediately and it was especially intensively expressed in severe trauma (ISS > 20 scores). During first 24 hours it was tens times above the normal and it remained above the normal during the post-traumatic period. And these changes were not related to a generalized infection. During all period of follow up the changes in procalcitonin level coincided with changes in the systemic inflammatory response and anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines though with a certain delay. Procalcitonin level did not increase repeatedly every time as nidus of infection manifested, it occurred more often in those with lethal outcome. High procalcitonin level in the acute post-traumatic period indicated higher chances of septic complications development on the 7-10th day.

**Conclusion.** Along with the role of procalcitonin as an infection marker, changes in its concentration in the early post-traumatic period can be considered as a laboratory sign of the intensity of systemic response to the injury.

**Key words:** sepsis, trauma, biomarkers, procalcitonin, secretory immunoglobulin A, bacterial translocation

**For citations:** Polushin Yu. S., Afanasiev A. A., Shlyk I. V., Pivovarova L. P., Malyshev M. E. Changes of procalcitonin level in the post-traumatic period and its role in systemic response to trauma. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 2, P. 5-13. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-5-13

Генез инфекционных осложнений при травме многогранен и сложен. В процессе взаимодействия бактерий и подвергнутого травме макроорганизма большую роль играют состояние и способность последнего противодействовать бактериальной агрес-

сии. Поврежденный организм, особенно в раннем периоде после травмы, весьма уязвим, поэтому активизация как собственной, так и госпитальной микрофлоры с генерализацией инфекции при тяжелой сочетанной травме не является редкостью. Конста-

тация развития сепсиса в такой ситуации с изменением тактики лечения должна осуществляться в максимально короткие сроки. Только тогда можно рассчитывать на получение положительного результата. С этих позиций важное значение приобретают маркеры, позволяющие с абсолютной точностью идентифицировать и оценивать активность бактериального компонента.

В последнее время в качестве такого маркера наиболее часто применяют прокальцитонин (ПКТ). Установлено, что инициирующим фактором для его выброса в кровь являются бактерии, в особенности грамотрицательные. Однако есть сведения, что резкое повышение концентрации ПКТ может иметь место уже через несколько часов после травмы, когда прямых оснований говорить о развитии инфекционного процесса еще не представляется возможным [6]. Нельзя исключить, что выброс ПКТ в кровь связан с участием его в общем медиаторном ответе организма на повреждение [7]. Отсутствие ясности в этом вопросе и послужило основным движущим мотивом для выполнения данной работы.

Цель: оценить, можно ли рассматривать изменения концентрации ПКТ в крови в раннем посттравматическом периоде в качестве идеального маркера инфекционного процесса.

**Методика.** Обследовано 76 человек, поступивших в СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе с 2012 по 2014 г. Критерии включения пострадавших в исследование: возраст от 18 до 50 лет, тяжелая сочетанная травма, сопровождающаяся шоком.

Критерии невключения: наличие тяжелой черепно-мозговой травмы, сопутствующие заболевания в стадии суб- и декомпенсации, наркомания, алкоголизм, вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция, сифилис; летальный исход, развивавшийся в течение 24 ч после получения травмы.

В зависимости от решаемых задач пострадавших объединяли в подгруппы с учетом тяжести травмы (с нетяжелой травмой со значениями по шкале Injury Severity Score – ISS < 20 баллов или с крайне тяжелой/тяжелой травмой по ISS > 20 баллов), наличия тяжелого инфекционного осложнения (сепсиса), а также исхода (благоприятный или неблагоприятный).

Определение содержания ПКТ в сыворотке крови проводили с помощью количественного иммунолюминиметрического метода. Выраженность системной воспалительной реакции (СВР) оценивали посредством традиционных критериев (температура, частота сердечных сокращений, частота дыхания, изменения концентрации лейкоцитов крови), а также интегрально, присваивая каждому признаку, отличающемуся от нормы, один балл. Кроме того, изучали динамику про- и противовоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10). Значимость бактериального фактора оценивали по изменениям в крови активационных маркеров клеток крови, экспрессирующих рецепторы к бактериальным антигенам, в том числе и липополисахариду

(CD14, HLA-DR), а факт возможной бактериальной транслокации – по динамике секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в плазме крови. Осуществляли также забор крови для бактериологического исследования и ПЦР-диагностики.

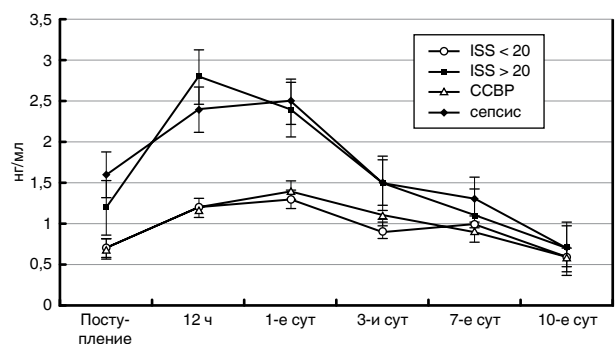
Этапы исследования: исходный (при поступлении), через 12 ч, на 1, 3, 7, 10-е сут после поступления.

**Статистика.** Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи статистической программы SPSS-20. Оценку нормальности распределения в группах выполняли с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Если распределение полученных значений в выборке оказывалось нормальным, то подобные данные описывали с помощью М – среднего арифметического и 95%-ного ДИ – доверительного интервала (интервальная оценка популяционной средней). Данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, описывали с помощью Me (медиана) и Рс (процентили).

Сравнение полученных данных осуществляли при помощи критерия t-Стьюдента для непарных выборок, если признак подчинялся закону нормального распределения. В случае если признак не подчинялся закону нормального распределения, то применяли непараметрические критерии Манна – Уитни, Вилкоксона, Колмогорова – Смирнова. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Повышение концентрации ПКТ выше нормальных значений имело место у всех пострадавших уже при поступлении (рис. 1). Особенно был выражен подъем ПКТ при крайне тяжелых/тяжелых повреждениях (ISS > 20), у лиц с неблагоприятным течением травматической болезни и у пациентов с развивавшимся впоследствии сепсисом.



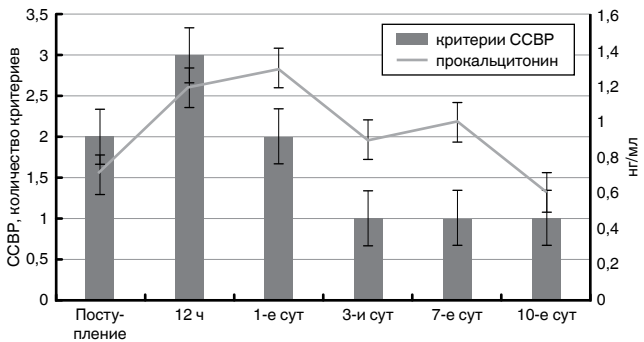
**Рис. 1.** Динамика изменения уровня прокальцитонина у пострадавших с различной тяжестью травмы, а также с развивавшимся сепсисом и синдромом системной воспалительной реакции

**Fig. 1.** Changes in procalcitonin level in those with the trauma of various severity, progressing sepsis and systemic inflammatory response syndrome

Обратило на себя внимание отсутствие второй волны подъема ПКТ на 7–10-е сут (в период манифестации большинства осложнений) у подавляющего большинства пострадавших с крайне тяжелой/тяжелой травмой и с развивавшимся сепсисом.

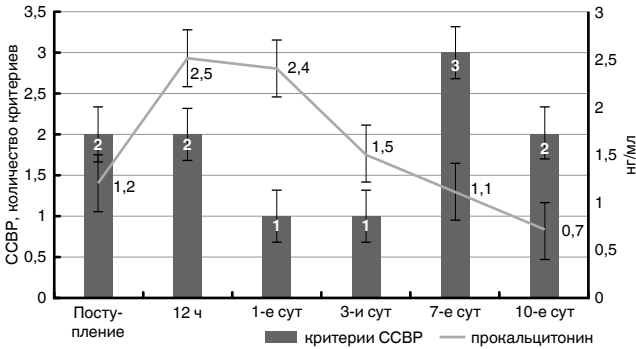
Повышение уровня ПКТ в крови в первые часы после травмы коррелировало с высоким риском развития сепсиса. В том случае, когда через 12 ч после травмы концентрация ПКТ превышала 1,4 нг/мл, вероятность развития сепсиса у пострадавших была очень высокой (AUC – 0,8 с чувствительностью метода – 88%, специфичностью – 72%). Более того, при дополнительном построении прогностической модели среди пострадавших только с крайне тяжелыми повреждениями (ISS > 30 баллов) значения концентрации ПКТ выше 2,08 нг/мл означали развитие сепсиса уже в 90% случаев (AUC – 0,9, чувствительность – 80%, специфичность – 81%).

Сопоставление динамики ПКТ и воспалительной реакции на травму также показало интересные результаты. Если при нетяжелой травме между ними выявлялся определенный параллелизм, то в подгруппе с тяжелой травмой он явно отсутствовал (рис. 2 и 3). Так, на момент пика повышения концентрации ПКТ интегральная выраженность синдрома СВР не была максимальной, и наоборот, тогда, когда на 7–10-е сут воспалительная реакция вновь нарастала, значения ПКТ не были самыми высокими. Аналогичная картина имела и при оценке ситуации в других подгруппах (без сепсиса и с сепсисом, с различными исходами).



**Рис. 2.** Изменения критериев синдрома системной воспалительной реакции и прокальцитонина у пострадавших с нетяжелой травмой  
**Fig. 2.** Changes in the criteria of systemic inflammatory response reaction and procalcitonin in those with moderate trauma

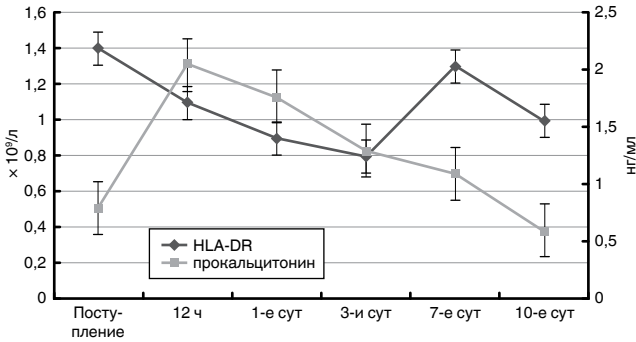
Рамки статьи не позволяют представить все данные по несоответствию динамики ПКТ и отдельных показателей, являющихся критериями СВР. Важно лишь отметить, что максимальные и минимальные значения маркера не всегда сочетались с аналогичными изменениями критериев воспаления. Например, в подгруппе с крайне тяжелой травмой повышенный изначально уровень лейкоцитов крови к 3-м сут снижался, затем к



**Рис. 3.** Динамика изменения критериев синдрома системной воспалительной реакции и прокальцитонина у пострадавших с тяжелой травмой  
**Fig. 3.** Changes in the criteria of systemic inflammatory response reaction and procalcitonin in those with severe trauma

7–10-м – вновь повышался, а ПКТ на это практически не реагировал.

Для оценки значимости бактериального фактора в первоначальном повышении концентрации ПКТ и синдрома СВР проанализированы изменения в крови активационных маркеров клеток крови, экспрессирующих рецепторы к бактериальному липополисахариду (CD14, HLA-DR). Оказалось, что повышение CD14<sup>+</sup> при поступлении было недостоверным по отношению к норме, а вот повышение содержания HLA-DR<sup>+</sup>-клеток крови выше нормальных значений почти в 2 раза было значимым ( $p < 0,05$ ). Однако обратило на себя внимание, что первые повышенные значения HLA-DR и ПКТ по времени не совпали (рис. 4 и 5). Пик ПКТ зафиксирован отсроченно (12 ч), когда значения HLA-DR уже стали уменьшаться. Кроме того, на следующий, важный с клинических позиций пик повышения HLA-DR (7-е сут) ПКТ подъемом также не отреагировал.



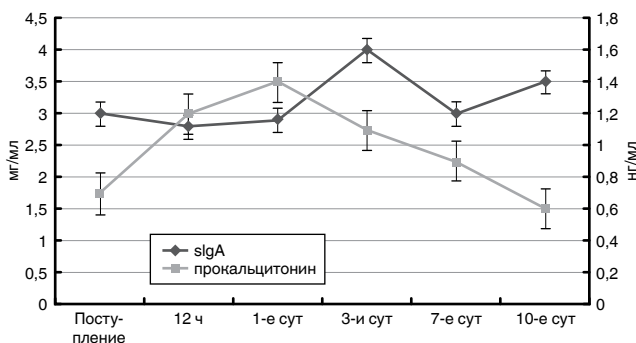
**Рис. 4.** Динамика HLA-DR и прокальцитонина в общем массиве  
**Fig. 4.** Changes in HLA-DR and procalcitonin in all patients

Если колебания CD14<sup>+</sup> в посттравматическом периоде были недостаточно убедительны с позиции статистики, то отчетливый рост уровня HLA-DR ( $p < 0,05$ ) сразу после травмы сомнения не вызывал.

Правда, его концентрация быстро начинала снижаться. Например, при тяжелой травме к 12-му ч она составляла 62% от исходного уровня, а к 3-м сут примерно 50%, хотя и все равно оставалась выше нормы. Логично предположить, что причиной появления в крови HLA-DR должна быть какая-то бактериальная инвазия. Вместе с тем среди включенных в исследование пострадавших лишь у одного пациента имела место скальпированная рана с явным загрязнением. При ПЦР-диагностике наличие микроорганизмов в крови (*Staphylococcus aureus*) при поступлении было определено только у одного пострадавшего, еще у двоих – через 12 и через 24 ч.

Еще один вероятный путь – бактериальная транслокация микроорганизмов в кровоток из кишечника. Зафиксировать ее клинически очень сложно. Мы строили расчет на изменении уровня секреторного иммуноглобулина А в плазме крови. Поскольку в обычных условиях sIgA в крови находится в небольшом количестве, то повышение его плазменной концентрации может косвенно свидетельствовать о нарушении проницаемости энтерокапиллярного барьера. Изменения sIgA сопоставлялись с динамикой ССВР, ПКТ, CD14<sup>+</sup>, HLA-DR.

Оказалось, что при нетяжелой травме уровень секреторного иммуноглобулина в плазме на протяжении всего периода наблюдения не превышал значений нормы (рис. 5).

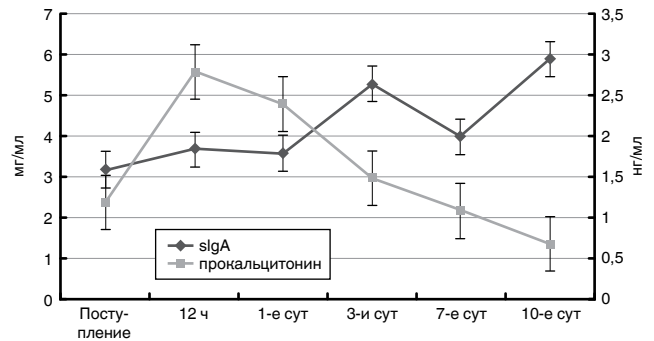


**Рис. 5.** Динамика секреторного иммуноглобулина А и прокальцитонина у пострадавших с нетяжелой травмой (референсное значение –  $3,8 (3,2; 4,8) \times 10^9/\text{л}$ )

**Fig. 5.** Changes in secretory immunoglobulin A and procalcitonin in those with moderate trauma (reference value –  $3.8 (3.2; 4.8) \times 10^9/\text{l}$ )

При тяжелой травме, а также у пациентов с развивавшимся сепсисом при максимальном повышении уровня ПКТ, CD14<sup>+</sup>, HLA-DR в течение 1-х сут значения sIgA также не выходили за пределы референсных значений (рис. 6).

Статистически значимые его изменения по отношению к норме, превышающие, правда, верхнюю границу нормы всего на 8–10%, зафиксированы лишь на 3-и сут ( $p < 0,05$ ), но при этом значения CD14<sup>+</sup>, HLA-DR, наоборот, были нормальными. Концентрация ПКТ хотя и была выше нормы, но по



**Рис. 6.** Динамика секреторного иммуноглобулина А и прокальцитонина у пострадавших с тяжелой травмой

**Fig. 6.** Changes in secretory immunoglobulin A and procalcitonin in those with severe trauma

сравнению с показателями на предыдущих этапах явно снижалась. Повторный подъем уровня секреторного иммуноглобулина опять отмечен к 10-м сут и при тяжелой травме, и при сепсисе, но он также был незначительным и не сочетался с подъемом ПКТ, CD14<sup>+</sup>, HLA-DR.

Сравнительный анализ показал, что локализация травмы (грудь, таз, живот) влияния на показатели sIgA не оказывала; по крайней мере у пострадавших с такими ведущими повреждениями значимых различий в контрольных точках исследования не выявлено. Из этого заключили, что локализация травмы в данных областях не влияла на колебания секреторного иммуноглобулина.

Вместе с тем оценка его динамики у пациентов с развивавшейся пневмонией продемонстрировала, что после диагностики пневмонии (7–10-е сут) уровень его достоверно повышался. Это позволило предположить, что источником бактериальной транслокации при травме может быть не только кишечник, но и легкие, поскольку sIgA является важным компонентом защиты не только в слизистой кишки, но и трахеобронхиального дерева.

Таким образом, ни при тяжелой травме, ни у пациентов с сепсисом явной прямой связи повышения sIgA с накоплением в крови антигенов бактериальной защиты не выявили. Получилось, что в 1-е сут после травмы, несмотря на повышение HLA-DR, отражающее наличие в крови антигенов бактериального происхождения, рост sIgA не зафиксирован. Это подвело к заключению, что причина повышения HLA-DR и ПКТ в первые 12 ч после травмы не связана с явной бактериальной транслокацией и с генерализованной инфекцией.

При проведении аналогичного анализа в подгруппе умерших выявилась некоторая особенность, проявившаяся в одновременном нарастании концентрации sIgA и ПКТ на 10-е сут, то есть после констатации развития сепсиса. Такого одностороннего изменения этих показателей больше не было ни в одной из разбираемых подгрупп. Одновременно отмечено снижение CD14<sup>+</sup> ниже нор-

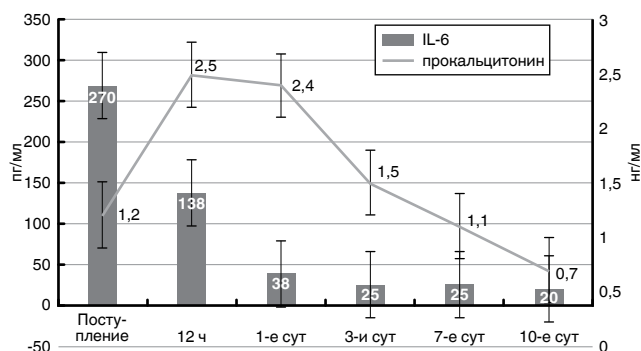
мы в 2 раза и HLA-DR с 1,58 (ДИ: 0,17–3,34) до 1,18 (ДИ: 0,02–2,35). При этом концентрация sIgA была повышена в 2 раза по сравнению с нормой, а уровень ПКТ был выше 3 нг/мл. Подобные изменения свидетельствовали о большой вероятности формирования феномена бактериальной транслокации при, вероятно, резком истощении защитных механизмов клеточного иммунитета.

Сопоставив динамику выраженности синдрома СВР, уровня цитокинов и секреторного иммуноглобулина А, не нашли убедительных данных в пользу того, что увеличение концентрации sIgA в плазме крови может происходить в результате синдрома капиллярной утечки на фоне генерализованной воспалительной реакции неинфекционной природы.

Несовпадение пика повышения ПКТ с пиками HLA-DR, числа лейкоцитов и других признаков синдрома СВР по времени и, более того, разнонаправленная динамика ПКТ и показателей, отражавших наличие инфекции, свидетельствуют о том, что бактериальный компонент может не играть ведущей роли в генезе выброса в кровь ПКТ в остром периоде травматической болезни. О вероятности того, что изменения этого маркера при травме могут являться отражением общей реакции организма на повреждение, мы высказывались и раньше [1]. И сейчас обратили внимание на тот факт, что при развитии инфекционных осложнений повышение интегрального оценочного значения синдрома СВР не сопровождалось ростом концентрации ПКТ, а вот сразу после травмы повышение ПКТ и нарастание воспалительного ответа происходило более или менее синхронно (рис. 2 и 3). Правда, при крайне тяжелой/тяжелой травме пик повышения концентрации ПКТ был зафиксирован уже в первые 12 ч после получения травмы, хотя выраженность синдрома СВР на данном отрезке не была максимальной. Объяснение этому видим в том, что такие пострадавшие при поступлении находились в состоянии тяжелого шока, получали соответствующую интенсивную терапию (искусственная вентиляция легких, медикаментозные средства и пр.), а это могло изменить выраженность клинических критериев системного воспалительного ответа.

С этих позиций было любопытно сопоставить изменения ПКТ с динамикой цитокинов. Можно констатировать, что в посттравматическом периоде она была типичной и однотипной. В частности, максимальная концентрация IL-6, IL-8 наблюдалась сразу при поступлении (причем она была тем больше, чем тяжелее имела травма), в дальнейшем происходило ее довольно быстрое снижение (от 3 до 5 раз к исходу 1-х сут). Уровень же ПКТ достигал своего максимума к 12-му ч наблюдения, отставая от пика всех цитокинов. В последующем он также снижался, хотя и более плавно, но однонаправленно с изменениями IL-6, IL-8 (рис. 7).

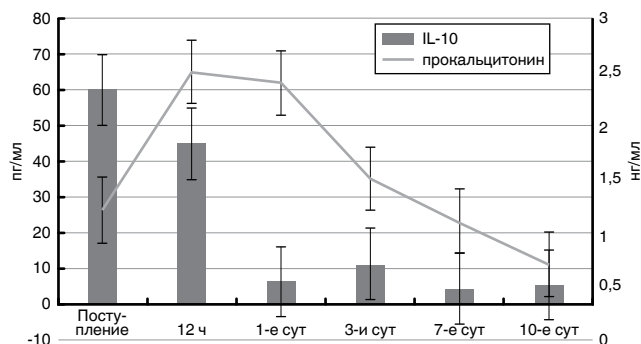
При сопоставлении изменений ПКТ и противовоспалительных цитокинов (на примере IL-10) получена сходная картина: максимальная концен-



**Рис. 7.** Динамика IL-6 и прокальцитонина у пострадавших с тяжелой травмой

**Fig. 7.** Changes in IL-6 and procalcitonin in those with severe trauma

трация IL-10 была сразу при поступлении и тем выше, чем тяжелее имела травма; рост ПКТ также отставал по времени от изменений IL-10: его максимальное значение зафиксировано через 12 ч после начала наблюдения (рис. 8).



**Рис. 8.** Динамика IL-10 и прокальцитонина у пострадавших с тяжелой травмой

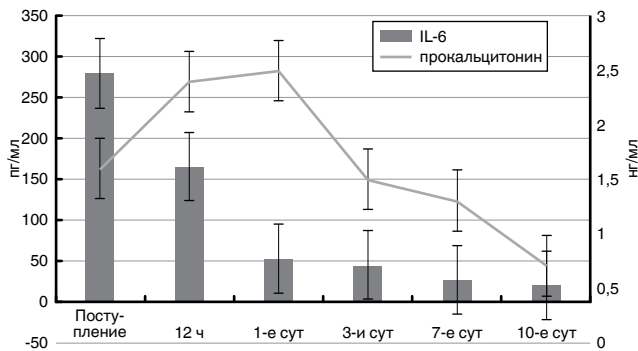
**Fig. 8.** Changes in IL-10 and procalcitonin in those with severe trauma

Таким образом, полученные данные показали, что в первые 3 сут динамика ПКТ, хотя и с некоторым опозданием, но совпадала с выраженностью клинических проявлений синдрома СВР, а также с динамикой противо- и провоспалительных цитокинов. Все это указывает на то, что выброс в кровь ПКТ в данном случае можно считать проявлением ответа организма на повреждение, хотя и более инертного по сравнению с изменениями цитокинов.

Интересно, что на 7–10-е сут факт присоединения инфекционных осложнений не привел ни к «цитокиновому всплеску», ни к повышению концентрации ПКТ (рис. 9 и 10). Эти данные показывают, что уровень ПКТ не всегда коррелирует с инфекцией и ее тяжестью.

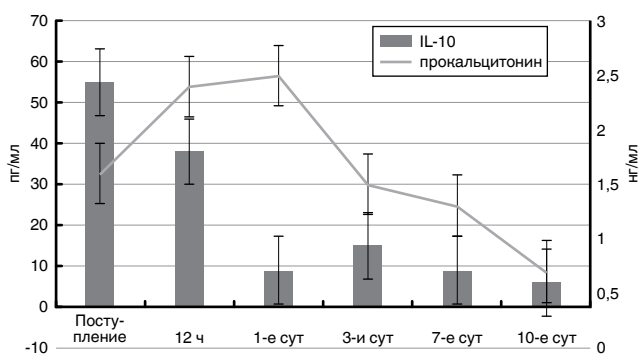
Известно, что дисбаланс между ССВР (SIRS) и синдромом противовоспалительного ответа (CARS) лежит в основе развития множественной органной дисфункции, которая, как правило (и в наших наблюдениях тоже), является основной причиной смерти пациентов с сепсисом. Характер





**Рис. 9.** Динамика изменения IL-6 и прокальцитонина у пострадавших с сепсисом

**Fig. 9.** Changes in IL-6 and procalcitonin in those with sepsis

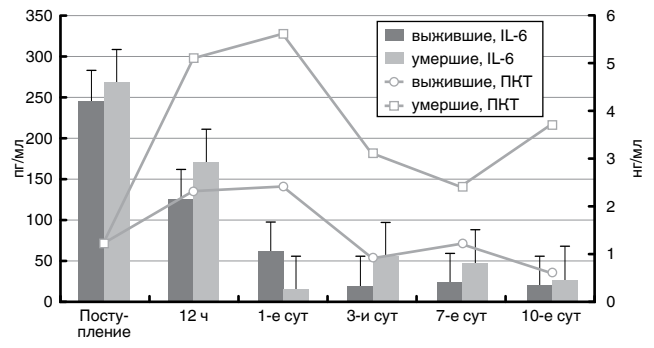


**Рис. 10.** Изменения IL-10 и прокальцитонина у пострадавших с сепсисом

**Fig. 10.** Changes in IL-10 and procalcitonin in those with sepsis

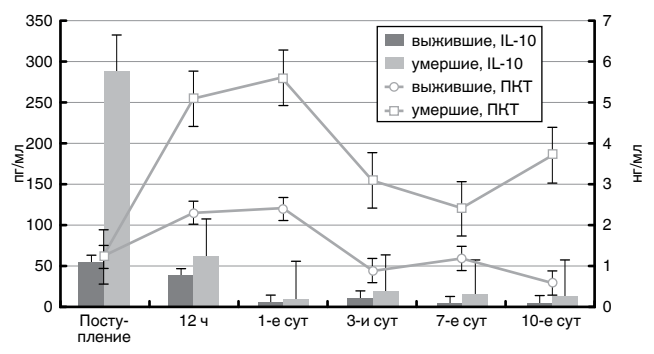
адаптационного ответа на повреждение у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом может быть разным. Неодинаковыми могут быть у них и проявления системного ответа на повреждение. Определенный интерес в связи с этим представили изменения ПКТ и цитокинов у пострадавших с крайне тяжелыми повреждениями (ISS > 30), закончившимися как благоприятно, так и летальным исходом.

Как видно на рис. 11, при поступлении выраженность подъема концентрации провоспалительных цитокинов в ответ на повреждение в подгруппах выживших и умерших была практически одинаковой. Например, она нашла отражение в повышении концентрации IL-6 по сравнению с нормой в 130 раз. А вот различия в изменениях ПКТ у выживших и умерших на 12-й ч после поступления и далее были явными и статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). Обратило на себя внимание, что на 10-е сут посттравматического периода у умерших пострадавших, в отличие от выживших, имелась тенденция к еще большему подъему концентрации ПКТ (выше 3 нг/мл) при дальнейшем снижении уровня IL-6 (в 10 раз по сравнению с исходными данными), а также соответствию значений CD14<sup>+</sup> и HLA-DR практически нормальным.



**Рис. 11.** Динамика изменения IL-6 и ПКТ в подгруппе у выживших и умерших пострадавших

**Fig. 11.** Changes in IL-6 and procalcitonin in the subgroups of those survived and those died



**Рис. 12.** Динамика IL-10 и ПКТ у выживших и умерших пострадавших

**Fig. 12.** Changes in IL-10 and procalcitonin in those survived and those died

Что касается противовоспалительного ответа, то у умерших он оказался явно более выражен, чем у лиц с благоприятным исходом. В частности, при поступлении повышение у них концентрации IL-10 по сравнению с нормой отмечено в 15 000 раз, и это было значительно (в 5 раз) и достоверно ( $p < 0,01$ ) выше, чем у выживших (рис. 12). Если ПКТ также является звеном не про-, а противовоспалительного ответа (CARS), то появляется возможность предположить, что именно превалирование CARS над системной воспалительной реакцией (SIRS) в остром периоде после травмы является ключевым в раскручивании маховика множественной органной дисфункции, снижении сопротивляемости, большей склонности к развитию инфекции с летальным исходом. В любом случае с этих позиций ПКТ следует рассматривать в качестве участника общего медиаторного взрыва, обусловленного травмой.

Итак, проведенное исследование показало, что к интерпретации изменений ПКТ, как одного из наиболее широко применяемых с целью диагностики сепсиса биомаркеров, у пострадавших с сочетанной травмой следует подходить с осторожностью. Установлено, что выброс его в кровь с резким повышением концентрации происходит сразу и при любой травме, сопровождающейся шоком, но осо-

бенно при получении крайне тяжелых/тяжелых повреждений (ISS > 20 баллов). При этом уже в 1-е сут его уровень может превышать нормальные значения в десятки раз, несмотря на отсутствие инфекционного очага, и оставаться выше нормы в течение ближайшего посттравматического периода. Повторного повышения уровня ПКТ при манифестации очага инфекции может и не быть.

Вместе с тем высокий уровень ПКТ в остром периоде после травмы должен настраивать на большую вероятность развития септических осложнений. Это указывает на высокую практическую значимость определения уровня ПКТ в первые 12 ч после травмы с позиции оценки вероятности развития сепсиса и выработки стратегии по его профилактике.

Изменения данного маркера в остром периоде травматической болезни следует рассматривать прежде всего в рамках общего медиаторного ответа организма на повреждение (хотя и более инертного, чем цитокиновые реакции), при этом не исключая определенной активационной роли бактериального фактора. Однако бактериальную транслокацию, по крайней мере в первые 12 ч после травмы, не следует считать основной причиной повышения концентрации активационных маркеров клеток крови, экспрессирующих рецепторы к антигенам бактериальной природы, в том числе и к липополисахариду грамотрицательных бактерий (CD14, HLA-DR). Для идентификации источника антигенной стимуляции следует провести дополнительное исследование.

При отсутствии данных за интенсивную бактериальную инвазию при получении травмы или в первые часы после нее, высокие значения ПКТ, указывающие на вероятное развитие сепсиса, наводят на мысль о том, что его роль при травме не следует сводить к просто сигнальной функции при генерализации инфекционного процесса. Вполне вероятно, что он все же выполняет и функции одного из медиаторов системного про- или противовоспалительного ответа организма на повреждение, тем более что в литературе уже давно описан факт ускорения синтеза ПКТ и увеличения его концентрации в ответ на введение провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) [3, 5]. Замечено, что повышение концентрации ПКТ в этом случае происходит не сразу, а через некоторое время после пикового повышения воспалительных цитокинов [2, 4], что, собственно, зафиксировано и в наших наблюдениях.

Безусловно, обратило на себя внимание отсутствие у пострадавших с крайне тяжелой травмой и особенно с развивавшимся сепсисом реакции со стороны ПКТ на формирование инфекционного очага (на 7–10-е сут), факт появления которого зафиксирован не только клинически, но и получил подтверждение в результате роста интегрального

показателя ССВР, а также CD14<sup>+</sup>, HLA-DR. Несмотря на их достоверное повышение по сравнению с предыдущими измерениями, уровень ПКТ в большинстве случаев продолжал снижение, оставаясь при этом до 10-х сут не только выше нормы, но и клинически значимого уровня в 1 нг/мл. Такой диссонанс можно было бы объяснить истощением резервов ПКТ или неспособностью быстрого его ресинтеза перенесшим тяжелый шок организмом. Однако подобная реакция оказалась характерна не только для пострадавших с травмой крайне тяжелой, но и нетяжелой, при которой изначально повышение концентрации ПКТ также имело место, но в значительно меньшей степени. Кроме того, единственной подгруппой, в которой зафиксировано повышение ПКТ на 10-е сут, явилась подгруппа пациентов с неблагоприятным исходом, наступившим в результате прогрессирования сепсиса. У них-то в первую очередь и следовало бы ожидать истощения ресурсов ПКТ. Данное обстоятельство также диктует необходимость искать другие объяснения тому, почему при травме ПКТ резко повышается в остром периоде и недостаточно активно реагирует на развитие инфекционного осложнения в более поздние сроки.

Изменения секреторного иммуноглобулина А в посттравматическом периоде оказались несущественными. При нетяжелой травме уровень его в плазме на протяжении всего периода наблюдения не превышал значений нормы. При тяжелой травме, а также у пациентов с развивавшимся сепсисом отмечены лишь эпизодические повышения его уровня. При этом убедительных данных в пользу того, что нарастание концентрации секреторного иммуноглобулина А в плазме крови может происходить в результате увеличения капиллярной утечки на фоне генерализованной воспалительной реакции неинфекционной природы, не получено. Локализация травмы не влияла на колебания секреторного иммуноглобулина.

Анализ полученных данных подвел к заключению, что у пострадавших с травмой высокий уровень ПКТ в сочетании с нормальным уровнем секреторного иммуноглобулина А может свидетельствовать о сохранности адаптационных возможностей организма, в том числе местного иммунитета. Одновременное же повышение концентрации ПКТ и секреторного иммуноглобулина может служить косвенным подтверждением бактериальной транслокации, при которой роль входных ворот играют как желудочно-кишечный, так и респираторный тракт.

**Вывод.** Наряду с отводимой ПКТ ролью биомаркера инфекции, изменения его концентрации в раннем посттравматическом периоде можно рассматривать в качестве лабораторного признака выраженности системного ответа организма на повреждение.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Полушин Ю. С., Афанасьев А. А., Малышев М. Ю., Пивоварова Л. П. Клинико-диагностическое значение уровня прокальцитонина у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2015. – Т. 12. – № 1. – С. 46–54.
2. Dahaba A. A., Metzler H. Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator? // *Minerva Anesthesiologica*. – 2008. – Vol. 75, № 7-8. – P. 447–452.
3. Dandona P. et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects // *J. Clin. Endocrinology & Metabolism*. – 1994. – Vol. 79, № 6. – P. 1605–1608.
4. Meisner M. Procalcitonin – a new, innovative infection parameter. – Berlin: Brahms Diagnostica, 1996. – P. 3–41.
5. Whang K. T., Vath S. D., Becker K. L. et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis // *Shock*. – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 73–78.
6. Wojtaszek M., Staśkiewicz G., Torres K., Jakubowski K., Rącz O., Cipora E. Changes of procalcitonin level in multiple trauma patients // *Anaesthesiology Intensive Therapy*. – 2014. – Vol. 46, № 2. – P. 78–82.
7. Zelzer S. et al. Comparative study of the immunological marker IL-6 and the non-immunological marker PCT in surgery patients with infections and multiple trauma // *Open Pathology J.* – 2009. – Vol. 3. – P. 124–130.

## REFERENCES

1. Polushin Yu.S., Afanasiev A.A., Malyshev M.Yu., Pivovarova L.P. Clinical and diagnostic value of procalcitonin level in those suffering with severe concurrent trauma. *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2015, vol. 12, no. 1. pp. 46–54. (In Russ.)
2. Dahaba A.A., Metzler H. Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator? *Minerva Anesthesiologica*, 2008, vol. 75, no. 7-8, pp. 447–452.
3. Dandona P. et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrinology & Metabolism*, 1994, vol. 79, no. 6, pp. 1605–1608.
4. Meisner M. Procalcitonin – a new, innovative infection parameter. Berlin, Brahms Diagnostica, 1996, pp. 3–41.
5. Whang K.T., Vath S.D., Becker K.L. et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock*, 2000, vol. 14, no. 1, pp. 73–78.
6. Wojtaszek M., Staśkiewicz G., Torres K., Jakubowski K., Rącz O., Cipora E. Changes of procalcitonin level in multiple trauma patients. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 2014, vol. 46, no. 2, pp. 78–82.
7. Zelzer S. et al. Comparative study of the immunological marker IL-6 and the non-immunological marker PCT in surgery patients with infections and multiple trauma. *Open Pathology J.*, 2009, vol. 3. pp. 124–130.



**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

**Полушин Юрий Сергеевич**

академик РАН, профессор, доктор медицинских наук,  
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии,  
руководитель научно-клинического центра анестезиологии  
и реаниматологии.

Тел.: 8 (812) 338–71–66.

E-mail: polushinyus@1spbgmu.ru

**Афанасьев Алексей Андреевич**

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии,  
заведующий отделением реанимации и интенсивной  
терапии № 2 научно-клинического центра анестезиологии  
и реаниматологии.

E-mail: alex-xf@mail.ru

**Шлык Ирина Владимировна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры  
анестезиологии и реаниматологии, заместитель  
руководителя научно-клинического центра анестезиологии  
и реаниматологии, заместитель главного врача  
университетской клиники по анестезиологии и  
реаниматологии.

E-mail: irina\_shlyk@mail.ru

ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи  
им. И. И. Джанелидзе»,  
192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3.

**Пивоварова Людмила Павловна**

доктор медицинских наук, руководитель отдела  
лабораторной диагностики.

**Мальшев Михаил Евгеньевич**

доктор биологических наук, заведующий лабораторией  
иммуногенетики и серологической диагностики, старший  
научный сотрудник.

**FOR CORRESPONDENCE:**

Pavlov First Saint Petersburg  
State Medical University,  
6-8, Lva Tolstogo St.,  
St. Petersburg, 197022

**Yury S. Polushin**

Academician of RAS, Professor, Doctor of Medical Sciences,  
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department,  
Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and  
Intensive Care.

Phone: +7 (812) 338-71-66.

E-mail: polushinyus@1spbgmu.ru

**Aleksey A. Afanasiev**

Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department,  
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 2  
of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive  
Care.

E-mail: alex-xf@mail.ru

**Irina V. Shlyk**

Doctor of Medical Sciences,  
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department,  
Deputy Head of Research Clinical Center  
of Anesthesiology and Intensive Care,  
Deputy Head Doctor of University Clinic  
in Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: irina\_shlyk@mail.ru

I.I. Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute  
of Emergency Care,  
3, Budapeshtskaya St., St. Petersburg, 192242

**Liudmila P. Pivovarova**

Doctor of Medical Sciences, Head of Laboratory Diagnostics  
Department.

**Mikhail E. Malyshev**

Doctor of Biological Sciences,  
Head of Immunogenetics and Serological Diagnostics  
Laboratory, Senior Researcher.