

изучать заболеваемость личного состава подводных лодок и надводных кораблей и разрабатывать мероприятия по её снижению; контролировать внедрение в практику регламентированных и участвовать в разработке новых средств и методов сохранения, восстановления и повышения работоспособности корабельных специалистов; оценивать результаты мероприятий по сохранению здоровья и повышению работоспособности личного состава кораблей; разрабатывать мероприятия по ускорению адаптации личного состава к условиям военной службы при различных режимах использования кораблей, вооружения и военной техники; изучать психофизиологические особенности труда корабельных специалистов и разрабатывать рекомендации по совершенствованию боевых постов; разрабатывать предложения по режиму использования экипажей подводных лодок и надводных кораблей; участвовать в разработке научно обоснованных режимов труда и отдыха личного состава и контролировать их внедрение; проводить физиолого-гигиеническую оценку питания и водоснабжения личного состава кораблей и разрабатывать предложения по их улучшению.

Таким образом, проведенное исследование позволило существенно дополнить имеющиеся представления о закономерностях и системных механизмах изменений функционального состояния организма корабельных специалистов ВМФ, а также психофизиологическом сопровождении их военно-профессиональной деятельности.

Заключение. Труд военных моряков осуществляется в условиях широкого спектра воздействующих факторов и характеризуется достаточно высокой физиологической «стоимостью» и характерной динамикой функционального состояния организма. Основная роль в изменениях уровня психофизиологических резервов организма принадлежит адаптации военнослужащих к новым условиям жизнедеятельности. Предложен ряд организационно-штатных и оценочно-корректирующих мероприятий по повыше-

нию эффективности психофизиологического сопровождения профессиональной деятельности военных моряков.

Библиографический список

1. Авдошин В.В. Тенденции развития форм оперативного применения объединений группировок сил и войск ВМФ в современных условиях // Военная мысль. 2004. №3. С. 2-8.
2. Пивень О.А. Черноморский флот России в Крыму: итоги и перспективы развития // Военная мысль. 2008. №7. С. 2-11.
3. Васильков А.М. Психофизиологическое сопровождение профессиональной деятельности специалистов ВМФ // Актуальные проблемы психофизиологического сопровождения учебного процесса в военно-учебных заведениях: Материалы научно-практической конференции, посвящённой 5-летию образования кафедры военной психофизиологии Военно-медицинской академии. СПб.: ВМедА, 2002. С. 24-26.
4. Князев В.М. Физиологическая оценка адаптации курсантов флотских экипажей к условиям военно-профессиональной подготовки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Саратов: СарВМедИ, 2006. 24 с.
5. Фомин С.Н. Система оперативного психофизиологического прогноза и надёжности профессиональной деятельности специалистов Военно-Морского Флота: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Саратов: СарВМедИ, 2006. 23 с.
6. Шевчук И.А., Матис А.А., Онищенко А.Н. Психофизиологическое сопровождение военно-профессиональной деятельности членов экипажей кораблей ближней морской зоны // Доклады Академии военных наук. 2008. №3(32). С. 104-111.
7. Загрядский В.П., Сулимо-Самуйлло З.К. Методы исследования в физиологии труда. Л., 1991. 110 с.
8. Новиков В.С., Андрианов В.П., Бортновский В.Н. и др. Методы исследования в физиологии военного труда. М.: Военное изд-во, 1993. 240 с.
9. Новиков В.С., Боченков А.А., Литвинцев С.В. Психофизиологическое обеспечение боевой деятельности частей и подразделений. М., 1995. 58 с.
10. Сафронов В.В., Гаманюк Д.Н., Ведерников Ю.В. Метод принятия решений при большом числе критериев // Информационные технологии. 2000. №4. С. 43-48.
11. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. СПб.: Питер, 2001. 656 с.
12. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Анализ данных на компьютере. М., 1995. 384 с.

УДК[616.94:616.15]-074(045)(048.8)

Обзор

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ СЕПТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

В.В. Моррисон – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, заведующий кафедрой патологической физиологии, профессор, доктор медицинских наук; **А.Ю. Божедомов** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, аспирант кафедры патологической физиологии.

SIGNIFICANCE OF PROCALCITONIN CONCENTRATION IN BLOOD PLASMA IN SEPTIC STATE DIAGNOSTICS

V.V. Morrison – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **A.Yu. Bozhedomov** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Post-graduate.

Дата поступления – 14.04.10 г.

Дата принятия в печать – 15.06.2010 г.

В.В. Моррисон, А.Ю. Божедомов Значение определения концентрации прокальцитонина плазмы крови в диагностике септических состояний. Саратовский научно-медицинский журнал, 2010, Том 6, № 2, с. 261-267.

В обзоре обобщаются данные, представленные в отечественной и зарубежной литературе, о структуре, синтезе, секреции прокальцитонина различными клетками, значении определения прокальцитонина в диагностике септических состояний.

Ключевые слова: прокальцитонин, септические состояния.

V.V. Morrison, A.Yu. Bozhedomov. Significance of procalcitonin concentration in blood plasma in septic state diagnostics. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2010, vol. 6, № 2, p. 261-267.

The article highlights and generalizes data presented in native and foreign scientific literature. It is devoted to the structure, synthesis and procalcitonin secretion by different cells. The main objective of the work is the significance of procalcitonin determination in septic state diagnostics.

Key words: procalcitonin, septic state.

Введение. Несмотря на использование новых принципов и методов лечения, многие годы сепсис и тяжелые инфекции остаются одной из актуальных проблем медицины в силу неуклонной тенденции к росту числа больных и стабильно высокой летальности. В последние годы в связи с вводом в употребление понятия «синдром системного воспалительного ответа» (ССВО) в отечественной и зарубежной литературе представлены данные о высокой чувствительности критериев сепсиса, предложенных Американским обществом пульмонологов и врачей критической медицины [1]. Одна из основных проблем, которую приходится решать врачам палат интенсивной терапии состоит в необходимости диагностики сепсиса на раннем этапе. Такие признаки, как лейкоцитоз, одышка, тахикардия, повышение температуры тела, предложенные как критерии ССВО, встречаются не только при сепсисе, но и при неинфекционной патологии (системные васкулиты, коллагенозы, ранние стадии панкреонекроза и ожоговой болезни, тяжелые травматические повреждения, обширные операции и др.) [2].

Имеющиеся в арсенале дополнительные методы диагностики, такие как определение лейкоцитарного индекса интоксикации, скорости оседания эритроцитов, концентрации С-реактивного белка, также имеют множество недостатков, начиная с низкой специфичности и заканчивая большим латентным периодом с момента стимуляции до достижения диагностически значимых концентраций [3]. Все это заставило продолжить поиски и внедрение в клиническую практику точных методов лабораторной диагностики системного воспаления, более надежных маркеров для распознавания развития системного воспалительного ответа.

В последние годы многие исследователи указывают на высокую диагностическую значимость определения в крови уровня прокальцитонина (ПКТ) как одного из новейших биомаркеров ССВО при бактериальной инфекции [4, 5, 6].

Структура. ПКТ представляет собой пропептид гормона кальцитонина, имеет молекулярную массу 12,795 кДа, состоит из 116 аминокислотных остатков (рис. 1). Структура ПКТ записана в геноме, в так называемом семействе генов ПКТ [7, 8], состоящем из 4 генов, которые расположены в коротком плече 11 и 12 хромосом [9]. При трансляции синтезируется препрокальцитонин, который насчитывает 141 аминокислотный остаток с молекулярной массой 15,466 кДа [10, 11]. В дальнейшем в эндоплазматическом ретикулуме парафолликулярных клеток щитовидной железы от него отщепляется 25 аминокислотных остатков и образуется собственно ПКТ, который затем в норме распадается при помощи специфических ферментов на N-концевой фрагмент, кальцитонин и катакальцин – пептид, также являющийся регулятором уровня кальция [12].

Секреция и физиологические свойства ПКТ. ПКТ впервые был обнаружен в высоких концентрациях у лиц с медуллярным раком щитовидной железы, в связи с чем была попытка использовать данный полипептид как маркер неопластического процесса в этой железе [7]. Однако позднее при сепсисе ПКТ был обнаружен и у лиц, перенесших тиреоидэктомию. Эта информация позволила предположить, что также имеются экстраэпителиальные источники его



Рис. 1. Первичная структура прокальцитонина 1-59 –N-концевой [сигнальный] фрагмент; 60-91 – кальцитонин; 92-116 – катакальцин [8]

синтеза [13]. Установлено, что источником экстраэпителиального синтеза ПКТ могут быть нейтрофилы [14], моноциты [15], лимфоциты [16]. Согласно другим данным он может вырабатываться в нейроэндокринных клетках печени, легких, кишечника и других тканях [17]. Показано, что легочные нейроэндокринные клетки способны осуществлять секрецию прокальцитонина как пара- так и эндокринным путем [18]. Также установлено, что матричная РНК ПКТ синтезируется в моноцитах периферической крови, однако скорость её синтеза недостаточна для обеспечения значительного роста концентрации пептида. Известно, что его уровень способен за 2-3 часа увеличиться в 1000 и более раз (!) [19].

Все эти данные говорят о вероятности того, что ПКТ является универсальным сигнальным пептидом, который способен синтезироваться во многих тканях и органах, действуя в пределах целого организма.

Сведения относительно функции ПКТ единичны. Имеются публикации, согласно которым при экспериментальном перитоните у хомяков инфузия очищенного ПКТ резко увеличивала показатели летальности, а введение в их организм специфических антител к ПКТ нивелировало этот эффект [20]. При детальном рассмотрении описанный эффект плохо укладывается в представление о положительной роли ПКТ для организма.

Имеются данные о возможной противовоспалительной роли ПКТ. В эксперименте показано, что ПКТ ингибирует синтез простагландинов и тромбоксанов в лимфоцитах *in vitro* [21]. Также известно, что ПКТ не влияет на уровень кальция в крови в отличие от кальцитонина [22].

Стимуляторы синтеза. В норме концентрация ПКТ в плазме крови ниже 0,1 нг/мл [23]. При тяжелых бактериальных инфекциях концентрация ПКТ может повышаться до 100 нг/мл и более [24].

Наиболее мощным стимулятором выработки и выброса в кровь ПКТ являются бактериальные тела, эндотоксин грамотрицательных бактерий, экзотоксины и продукты жизнедеятельности грамположительных бактерий [24, 25]. При этом стимулирующая роль грамотрицательных бактерий примерно в девять раз превосходит таковую у грамположительных микроорганизмов [26, 27]. Значительное выделение ПКТ происходит только при системной реакции организма на инфекцию. Локальные воспалительные процессы, вызванные бактериальной флорой, не обуславливают значительного выброса ПКТ в кровь. Количество

Ответственный автор – Моррисон Виталий Викторович
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112
Тел.: 51 16 14
E-mail:

выделяемого ПКТ при инфекции соответствует степени активности воспалительной реакции [28, 29].

Отмечено, что стимуляция образования ПКТ при сепсисе происходит в большей степени в паренхиматозных органах (печень), нежели в лейкоцитах. Был сделан вывод, что синтез ПКТ имеет два пути активации – один, существующий в норме, на повышение уровня кальция в крови, другой, пока еще не изученный, сходен с подобными механизмами для медиаторов системного воспаления. Этот путь активации может быть как прямым – в ответ на контакт эффекторной клетки с бактериальным антигеном, так и «ретроградным» – в ответ на системную воспалительную реакцию, сопровождающуюся «медиаторным взрывом» [30].

При проведении экспериментов с введением эндотоксина *E.coli* и *Salmonella abortus* здоровым добровольцам отмечено резкое повышение уровня ПКТ, достигающее максимума через 12 часов после первого введения. В последующие 2-3 дня концентрация ПКТ постепенно снижается до уровня нормы (рис. 2) [20, 26].

В другой работе проводился мониторинг уровня ПКТ у белых крыс, подвергнутых экспериментальной синегнойной интоксикации путем внутрибрюшинного введения экзотоксина А в дозе 0, и 1,0 LD50. Установлено, что уровень ПКТ возрастает уже спустя 1 сутки после введения токсина и достигает уровней, наблюдаемых при септических состояниях через 3-5 суток [31].

Увеличение продукции ПКТ отмечается при введении некоторых провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ФНОα) [26]. Высказано предположение, что именно эти цитокины способны при септических состояниях вызывать повышение содержания ПКТ [33]. Однако есть и противоположное мнение, заключающееся в известной фразе: «после этого не значит по причине этого». Возможно, что введение провоспалительных цитокинов в эксперименте способствует запуску усеченного каскада системного воспаления, при котором задействуется меньшее количество механизмов, чем в «классическом варианте», и повышение ПКТ может происходить «ретроградно» в общем «медиаторном взрыве». Именно это позволяет объяснить, почему ПКТ повышается не только при внедрении бактерий в системный кровоток, но и в меньших масштабах при вирусных инфекциях после больших операций, тяжелых травм [8, 33].

Время полувыведения ПКТ равно 36-48 часам [34], что позволяет ему длительно находиться в кро-

вотоке и иметь большое преимущество при диагностике сепсиса перед цитокинами. Так, уровни ИЛ-6 и ФНОα повышаются спустя 60-180 минут после введения эндотоксина, но они не определяются в крови уже через сутки. Кроме того, уровни этих цитокинов в силу короткого времени жизни подвержены большим колебаниям в течение дня, чего лишен ПКТ [26, 35]. В связи с этим ПКТ предоставляет врачу около суток для возможности контроля интенсивности системного воспаления, эффективности терапии и прогноза исхода сепсиса [22, 35].

Таким образом, можно предположить, что ПКТ является высокоспецифичным маркером на попадание в системный кровоток структурных элементов бактерий, и в меньшей степени грибов и простейших. Скорее всего, ПКТ является веществом, имеющим свойства как цитокина, так и гормона, функции которого пока не установлены, но которые не имеют ничего общего с регуляцией уровня кальция в крови. По сути дела ПКТ, который вырабатывается щитовидной железой, и ПКТ, рост которого отмечен при сепсисе, – это два совершенно разных вещества, с различными функциями, но сходной первичной структурой.

Необходимо отметить, что резкий скачок уровня ПКТ возможен при нахождении какого-то его количества в депонированной форме в пока неустановленной области, поскольку синтез полипептида в объемах, которые превышают нормальные в тысячи раз в столь сжатые сроки в каком-то отдельном органе представить себе сложно. Другой вариант решения этой проблемы – уже приведенное мнение о рассредоточенности синтеза ПКТ по всему организму.

Применение в клинике. Исходя из описанных свойств, ПКТ может быть использован в клинической практике. Сегодня большое количество исследователей в разных странах изучают роль ПКТ в качестве маркера тяжелой инфекции, а также как медиатора системного воспаления. Это касается в первую очередь пациентов, находящихся в палатах интенсивной терапии, где важно на ранней стадии распознать септический процесс и принять соответствующие меры для его купирования.

Уровень ПКТ плазмы крови у здоровых людей достаточно низкий (<0,5 нг/мл) [2], и он повышается при различных клинических ситуациях (рис. 3).

1. При сепсисе бактериальной, грибковой или протозойной этиологии происходит повышение концентрации ПКТ до 10 нг/мл и более в зависимости от тяжести септического процесса спустя 3-4 часа после начала воспалительного процесса и сохранение её на высоких цифрах в течение 24-48 часов [4, 13, 35]. При этом уровень ПКТ коррелирует с динамикой течения болезни, быстро реагируя на купирование процесса снижением концентрации или оставаясь неизменным или даже повышаясь при прогрессировании заболевания [4, 8, 36]. С помощью мониторинга уровня ПКТ возможно с большой точностью оценивать те лечебные мероприятия, которые были предприняты ранее. Его уровень падает при удачно выполненной хирургической санации инфекционного очага, при адекватном назначении антибактериальных препаратов в течение 1-2 суток. Повышенный уровень ПКТ в течение продолжительного времени свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания и чаще всего объясняется неэффективной терапией [34, 37, 38].

Многочисленными исследованиями установлена градация уровней ПКТ в зависимости от диагностической значимости при сепсисе (табл.).

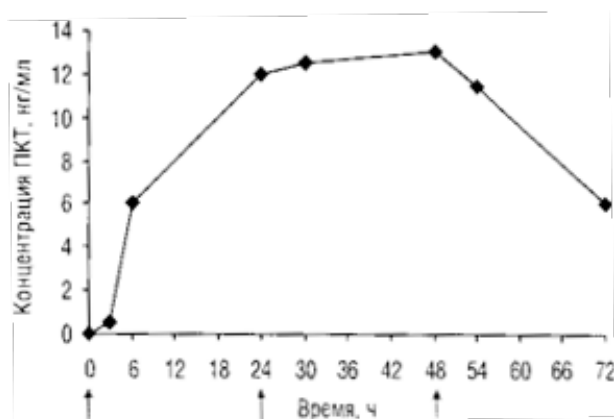


Рис. 2. Концентрация прокальцитонина в плазме крови после трех повторных введений бактериального эндотоксина *Salmonella abortus equi*, 4 нг/кг (Dandona P. et al., 1994) [26]

Интерпретация результатов измерения концентрации прокальцитонина

Уровень прокальцитонина, нг/мл	Возможная причина
Менее 0,5	При соответствующей клинической картине вероятно наличие локализованной инфекции, сепсис исключается.
0,5-2	Локализованная инфекция с высокой вероятностью генерализации, начинающийся сепсис.
2-10	Сепсис
Более 10	Тяжелый сепсис, септический шок.

Максимально зафиксированный уровень ПКТ отмечен у пациента с сепсисом и равнялся 5420 нг/мл [29].

Ряд публикаций как в отечественной, так и в зарубежной печати, посвящены вопросу сравнения ПКТ с другими маркерами системного воспаления в целях дифференциальной диагностики ССВО, не связанного с инфекцией и сепсисом. Так, Muller и соавт. [40] на основании исследования данных у 101 больного обозначили уровень ПКТ в 1 нг/мл как пороговый для постановки диагноза сепсиса с 89% чувствительностью и 94% специфичностью. В другом исследовании сравнивались предиктивные качества ПКТ, ИЛ-6, ИЛ-8 по данным 78 больных [40]. Средняя концентрация ПКТ при сепсисе составила 3,5 нг/мл, тогда как при неинфекционном ССВО – только 0,6 нг/мл. В этом исследовании ПКТ оказался более достоверным показателем в диагностике сепсиса, чем ИЛ-6 и ИЛ-8. Du Bin и соавт. (2003) отдают пальму первенства при диагностике септических состояний ИЛ-6, однако справедливо говорят о том, что наиболее информативно определять оба показателя вместе [41].

ПКТ также используют в клинической практике для ранней диагностики инфекционных осложнений после больших оперативных вмешательств. Meisner и соавт., [42] исследуя данные 113 пациентов, перенесших операции на грудной полости и кишечнике, обнаружили, что при наложении кишечного анастомоза у 8% больных уровень ПКТ повышался до 2 нг/мл, а после торакальных операций до 1,08 нг/мл в первый послеоперационный день.

В литературе имеются данные о сравнении диагностической и прогностической ценности ПКТ при сепсисе и с другими маркерами воспаления.

Как видно из данных, представленных на рисунке 4, С-реактивный белок часто запаздывает с реакцией на генерализацию инфекции и остается повышенным, в отличие от ПКТ, еще достаточно длительное время (от нескольких дней до нескольких недель), что делает весьма затруднительным его использование в качестве средства контроля за эффективностью лечения [38].

Цитокины ИЛ-6, ФНО α , уже признанные специфическими маркерами септических состояний, не всегда доступны для определения из-за крайней нестойкости в плазме крови, короткого времени полужизни. ПКТ в отличие от них обладает большей стойкостью в растворе, его концентрация за сутки снижается лишь на 5%, длительным временем полужизни в организме человека (36-48 час). Тот факт, что концентрация ПКТ при сепсисе хорошо коррелирует с концентрациями ИЛ-6, ФНО α в плазме крови [43] обуславливает нецелесообразность определения этих цитокинов [44, 45].

Сделано заключение, что различие концентрации ПКТ при бактериальных и вирусных инфекциях имеет более высокую специфичность, чувствительность и прогностическое значение, чем С-реактивного белка, ИЛ-6 и интерферона- α [47, 48].

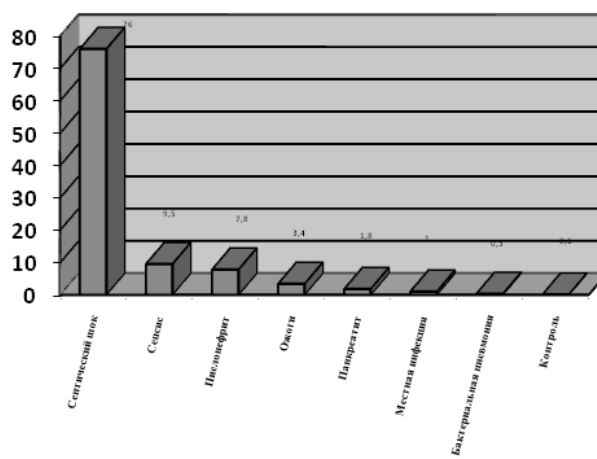


Рис. 3. Средние уровни концентрации прокальцитонина [нг/мл] при различных патологических состояниях

Сходными с ПКТ по информативности качествами при изучении динамики состояния больных обладает шкала APACHE II [22], признанная «золотым стандартом» для оценки тяжести критических состояний, однако для её вычисления необходимо знать 16 параметров о состоянии больного, что возможно только в крупных клиниках. Некоторые параметры, входящие в APACHE II, не стали рутинными в наших условиях.

ПКТ использовался также для диагностики сепсиса у новорожденных и детей. У этой категории пациентов раннее обнаружение подобной патологии всегда было сложной задачей в силу ряда объективных причин [36]. Уровни ПКТ имеют высокую диагностическую ценность при данной патологии в этой

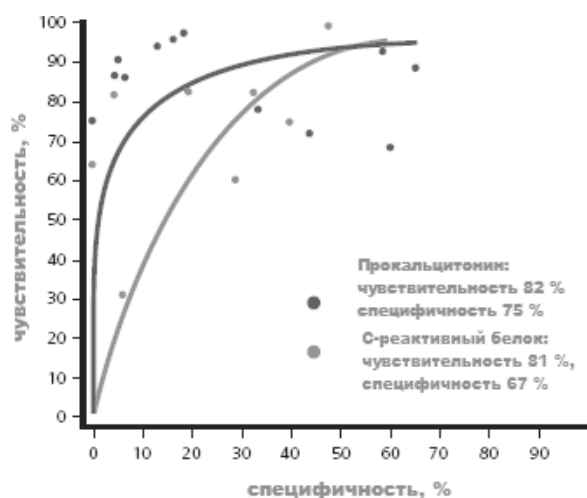


Рис. 4. Чувствительность и специфичность прокальцитонина по сравнению с С-реактивным белком [39]

возрастной группе [13, 37, 44]. По данным Enguix и соавт. [48], у новорожденных при уровне ПКТ более 6,1 нг/мл с 93,8% вероятностью можно говорить о сепсисе. Для детей старше года концентрация ПКТ более 8,1 нг/мл в 100% случаев свидетельствует о септическом состоянии. У детей с септическим шоком отмечались очень высокие уровни ПКТ, достигая в среднем в 94,5 нг/мл [49].

В педиатрической практике есть и ещё одна возможность для применения ПКТ – это ранняя дифференциальная диагностика бактериальных и вирусных менингитов, которая позволяет вовремя начать антибактериальную терапию уже на ранней стадии болезни. При бактериальных менингитах уровни ПКТ достигали значения 25,5 нг/мл и выше, а при вирусных инфекциях – 0,5-0,8 нг/мл. При вирусной инфекции, как и в случае диффузных заболеваний соединительной ткани, ПКТ повышается, если присоединилась суперинфекция. Это принципиально отличает ПКТ от других диагностических маркеров воспалительного процесса [2, 50, 51].

Таким образом, можно сделать вывод, что в педиатрии приходится сталкиваться с более высокими уровнями ПКТ, чем у взрослых пациентов, что может иметь самые различные причины от слабой защищенности детского организма перед проникновением болезнетворных бактерий до возможно более высокой подверженности детей к развитию гиперэргических воспалительных реакций.

2. При ожогах уровень ПКТ повышался только у больных с присоединившейся системной инфекцией, при этом его концентрация имела прямую зависимость от тяжести инфекции [52]. Уровни ПКТ при ожогах не изучены достаточно подробно, однако известно, что его концентрация нарастает с течением времени с момента травмы как у больных, у которых ожоговая болезнь осложнилась впоследствии сепсисом, так и у пациентов без сепсиса. У первых его уровни достигали значений 15 нг/мл, у вторых находились в пределах 0,3-0,5 нг/мл. Уровень в 3 нг/мл и более имеет практически 100% диагностическую ценность для распознавания присоединившейся тяжелой системной инфекции [53, 54, 59].

Использование ПКТ при тяжелых ожогах имеет большие перспективы, поскольку при ожоговой болезни развивается выраженный ССВО, связанный в первую очередь с проникновением в кровь продуктов цитолиза пораженных клеток и имеющий первично неинфекционный характер. Распознать же начало септического процесса на этом фоне часто бывает затруднительно. В связи с этим мониторинг показателей ПКТ при тяжелых ожогах целесообразнее всего проводить в конце токсемической и септикотоксической стадий.

3. При перитоните различного генеза определение уровня ПКТ в плазме крови может быть полезно для оценки эффективности проведенной во время операции хирургической санации брюшной полости. Отмечена четкая зависимость между концентрацией ПКТ и состоянием больного после операции [29]. По его уровню можно с 84% чувствительностью и 91% специфичностью предугадать неблагоприятный исход заболевания в первые три дня после операции. У выживших пациентов уровень ПКТ постепенно снижался, а при неблагоприятном течении оставался неизменным или даже нарастал, достигая в предтерминальный период особенно больших значений [21, 55].

4. При остром панкреатите, осложненном панкреонекрозом и перитонитом, важно распознать время

присоединения инфекционных осложнений. Именно для их диагностики жизненно необходимо определение уровня ПКТ. В литературе в настоящее время эта тема является одной из самых освещенных. Установлено, что при остром панкреатите в зависимости от стадий болезни без инфицирования средний уровень ПКТ не выходит за пределы 0,8 нг/мл даже при панкреатогенном шоке, однако при наличии инфицирования его уровни были достоверно выше, составляя в среднем 2,63 нг/мл. По сравнению с другими методиками дифференциальной диагностики инфекционных осложнений (определение лейкоцитов крови, лейкоцитарного индекса Кальфа–Калифа, измерение температуры тела, уровня С-реактивного белка) чувствительность и специфичность метода мониторинга уровня ПКТ были несопоставимо более высокими. Определение ПКТ по чувствительности и специфичности приближалось, а иногда и даже превосходило данные морфологического исследования (тонкоигольной аспирационной биопсии). Так, уровень ПКТ в 1,8 нг/мл с 87% вероятностью говорит о развитии бактериального осложнения. Для сравнения диагностическая ценность игольчатого аспирационного теста составляет 84%. Эффективность оперативного лечения острого панкреатита, осложненного инфекцией, также может быть оценена при помощи динамического измерения уровня ПКТ. При положительной динамике заболевания его снижение наступало к 12-14 суткам. Повышение же уровня ПКТ указывало на неэффективную санацию или развитие новых осложнений [3, 56, 57].

5. Тяжелые травмы также могут приводить к повышению уровня ПКТ в крови. Согласно данным ряда исследований непосредственно после травмы его уровень, как правило, не достигал 1 нг/мл. При неосложненном течении травмы уровень ПКТ в течение 2-4 дней возвращался к норме, однако, если имели место различные гнойно-септические осложнения, то его концентрация возрастала и имела прямую корреляцию с их тяжестью. Определение уровня ПКТ в плазме крови может использоваться для раннего распознавания сепсиса у больных с тяжелыми травмами [21].

Описано множество клинических ситуаций, при которых имеет место повышение уровня ПКТ (портальная гипертензия, кардиогенный шок, острый респираторный дистресс-синдром, пиелонефрит, пневмония, гемодиализ, состояние после трансплантации сердца, печени, почки и др.). Во всех приведенных случаях подъем содержания ПКТ выше 0,5 нг/мл с большой вероятностью говорил о присоединении системных бактериальных осложнений [43, 50, 58].

Заключение. ПКТ прошел сравнительно недолгий путь изучения и в настоящее время он является общепризнанным маркером развития бактериальной инфекции. В связи с введением в обращение термина «синдром системного воспалительного ответа» и разработкой на его основе критериев диагностики сепсиса остро потребовался такой показатель, который бы помогал врачам более точно разграничивать эти понятия. Таким показателем, по мнению большинства исследователей, является уровень ПКТ в плазме крови. Медицина до настоящего времени не знала другого такого чувствительного маркера бактериальной инфекции. С помощью ПКТ возможны следующие диагностические и лечебные мероприятия [50]: 1) ранняя (в первые 6-12 ч) диагностика септического течения заболевания; 2) своевременное назначение адекватной антибактериальной терапии;

3) ранняя диагностика инфекционных осложнений у различных категорий больных; 4) прогноз течения и исхода заболевания при ежедневном мониторинге уровня ПКТ в крови.

Однако, анализируя результаты многочисленных исследований, нельзя не сказать о том, что ПКТ не является панацеей при диагностике сепсиса. Окончательное решение о постановке диагноза и назначении соответствующего лечения решает врач, основываясь на собственных знаниях, опыте, интуиции, а самый лучший лабораторный маркер никогда не заменит человеческой мысли.

Библиографический список

- American College of Chest Physician - Society of Critical Care Medicine Conference. Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // *Crit. Care Med.* 1992. Vol.20. P.864-875.
- Laurell C.B. Acute phase proteins - a group of protective proteins. In: price CP, Alberti KGMM, eds. *Recent Advances in Clinical Biochemistry*, 3. New York. Churchill Livingstone, 1985: P. 103-242
- Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гельфанд Е.Б. и др. Биохимический маркеры ситеной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса // *Consilium medicum*. 2007. №1. С.12–20.
- Ghorbani G. Procalcitonin role in differential diagnosis of infection stages and non infection inflammation // *Pakistan J. Biol. Sci.* 2009. Vol.12. N4. P.393-396.
- Wicher J., Bienvenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker // *Ann. Clin. Biochem.* 2001. Vol.38. P.483-493.
- Vazzalwar R., Pina-Rodrigues E., Puppala B.L. Procalcitonin as a screening test for late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants // *J. Peritonatol.* 2005. Vol. 25. N 6. P.397-402.
- Bohuon C.A. Brief history of procalcitonin // *Intensive Care Medicine*. 2000. Vol. 26. S146-S147.
- Meisner M. Procalcitonin – a new, innovative infection parameter // Berlin: Brahms Diagnostica, 1996. P.3-41.
- Hoovers J.M.N., Redeker E., Speleman F. High-Resolution Chromosomal Localization of the Human Calcitonin // CGRP/APP Gene Family Members. *Genomics*. 1993. Vol.15. P. 525-529.
- Jullienne A., Segond N., Calmettes C. et al. Biosynthesis of human calcitonin: Evidence for a prohormone // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1980. Vol.95. №3. P. 932-937.
- Petitjean S., Mackensen S., Engelhardt R., Bohuon C. Induction de la procalcitonine circulante apres administration intraveineuse d'endotoxine chez l'homme // *Acta pharm. biol. Clin.* 1994. №1. P. 265-268.
- Adema G.J., Baas P.D. A novel calcitonin-encoding mRNA is produced by alternative processing of calcitonin/calcitonin gene related peptide-I pre mRNA // *J. Biol. Chem.* 1992. Vol. 267. N11. P.7943-7948.
- Jose R.F., Fernanda C.B., Rossano C.B. et al. PCT in children with sepsis and septic shock // *J. Pediatr.* 2007. Vol.83. P.323-328.
- Oberhoffer M., Bigel D., Meier-Hellmann A. et al. Procalcitonin is immunological markers in infection inflammation // *Brit. J. Anaesth.* 1996. Vol.76. A352.
- Russwurm S., Wiederhold M., Oberhoffer M. et al. Procalcitonin as monocytic marker for early diagnosis in septic abortion // *Neonatol.* 2000. Vol. 204. № 1. P.34-38.
- Bistran B.R. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response // *Crit. Care Med.* 1999. Vol. 27. N3. P. 452-453.
- Nylen E.S., Snider R.H., Thompson K.A. et al. Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia // *Amer. J. Med. Sci.* 1996. Vol. 312. № 1. P.12-18.
- Becker K.L., Monaghan K.G., Silva O.L. Immunocytochemical localisation of calcitonin in Kulschitzky cells of human lung // *Lab. Med.* 1999. Vol.134. P.49-55.
- Becker K.L., Monaghan K.G., Silva O.L. Immunocytochemical localisation of calcitonin in Kulschitzky cells of human lung // *Lab. Med.* 1999. Vol.134. P.49-55.
- Nylen E.S., Whang K.T., Snider R.H. et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis // 1998. Vol.26. P.1001-1006.
- Martinez J.M., Becker K.L., Muller B. et al. Improved physiologic and metabolic parameters and increased survival with late procalcitonin immunoneutralization in septic pigs // 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy [ICAAC]. Chicago, IL. 2001.
- Meisner M., Tschakowsky K., Beier W., Schuttler J. Procalcitonin [PCT] — ein neuer Parameter zur Diagnose und Verlaufskontrolle von bakteriellen Entzündungen und Sepsis // *Anasth. Intensiv. med.*, 1996a. Vol.10. P.529—539.
- Gendel D., Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection // *Infection*. 1997. Vol.25. № 3. P.133-134.
- Karzai W., Oberhoffer M., Meier-Hellmann A., Reinhard K. Procalcitonin – a new indicator of systemic response to severe infection // *Infection*. 1997. Vol.25. № 6. P. 329-334.
- Wicher J., Bienvenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker // *Ann. Clin. Biochem.* 2001. Vol.38. P.483-493.
- Dandona P., Nix D., Wilson M.F. et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. Vol.79. N6. P.1605-1608.
- Pierre E.C., Sylvain L., Serge A. et al. Serum PCT elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram-negative or gram-positive bacteria // *BMC. Infect. Dis.* 2008. Vol.8. P.38-39.
- Cheval C., Timsit J.F., Garrouste-Oregas M. et al. Procalcitonin [PCT] is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients // *Int. Care Med.* 2000. Vol. 26. S153-158.
- Oberhoffer M., Vogelsang H., Russwurm S. et al. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis // *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999. Vol.37. № 3. P.363-368.
- Gramm H.J., Dollinger P., Beier W. Procalcitonin -ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort. Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis // *Chir. Gastroenterol.* 1995. № 11. Suppl. 2. P.51-55.
- Muller B., White J.C., Nylen E. et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-1 gene in multiple tissues in response to sepsis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol.86. P.396-404.
- Моррисон В.В., Моррисон А.В. Изменение содержания прокальцитонина при экспериментальной синегнойной интоксикации // Социальные проблемы медицины и экологии человека: Матер. всерос. конф. Саратов, 2009.
- 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.
- Oczenski W., Fitzgerald R.D., Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the perioperative period // *Eur. J. Anaesthesiol.* 1998. Vol.15. P.202-209.
- Ardailou R., Sizonenko P., Meyrier A. et al. Metabolic clearance rate of radioiodinated human calcitonin in man // *J. Clin. Invest.* 1970. Vol. 49. № 12. P.2345 -2352.
- Бирюкова Т.В., Солдатова И.Г., Володин Н.Н. и др. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина-8 и С-реактивного белка в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе // *Педиатрия*. 2007. Т.86. №4. С.43-50.
- Santuz P., Soffiati M., Dorizzi R.M. et al. PCT for the diagnosis of early-onset neonatal sepsis: a multilevel probabilistic approach // *Clin. Biochem.* 2008. Vol. 41. P. 1150-1155.
- Nobre V., Harbarth S., Graf J.D. et al. Use of PCT to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial // *J. Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 177. P. 498-505.
- Brahms International PCT [Электронный ресурс]. URL: www.procalcitonin.com.
- Muller B., Becker K.L., Schaeffinger H. et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit // *Crit Care Med.* 2000. Vol.28. P.977-983.
- Harbart S., Holecovska K., Froidevaux C. et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol.164. P.369-402.
- Du Bin, Pan Jiaqi, Chen Dechang, Li Yi. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate

systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin // *Chin. Med. J.* 2003. N4. P.538-542.

43. Meisner M., Tschakowsky K., Palmaers T., Schmidt J. Postoperative plasma concentration of procalcitonin after different types of surgery // *Intensive Care Med.* 1998. Vol.24. P.680-684.

44. Fioretto J.R., Martin J.G., Kurokawa C.S. et al. Interleukin-6 and PCT in children with sepsis and septic shock // *Cytokine. J.* 2008. Vol.43. P.160-164.

45. Herrmann W., Ecker D., Quast S. et al. Comparison of procalcitonin, CD14 and interleukin-6 varus in septic patients // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000. Vol.38. № 1. P.41-46.

46. Reith H.B., Lehmkuhl P., Beier W., Hogy B. Procalcitoninein prognostischer Infektionsparameter bei der Peritonitis // *Chir. Gastroenterol.* 1995. № 11. P.47-50.

47. Gendrell D., Raymond J., Coste J. et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial, viral infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999. Vol.18. №10. P.875-881.

48. Hatherill M., Tibby S.M., Sykeset K. et al. Diagnosis markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count // *Arch. Dis. Child.* 1999. Vol.81. N5. P.417-421.

49. Engix A., Rey C., Concha A. et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children // *Intensive Care Med.* 2001. Vol.27. №1. P.211-215.

50. Fendler W.M., Piotrovski A.J. Procalcitonin in the early diagnosis of nosocomial sepsis in preterm neonates // *Paediatr Child. Health.* 2008. Vol.44. № 3. P.114-118.

51. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Диагностическое значение прокальцитонинового теста в детской нефрологии // *Педиатрия.* 2007. Т.86. №6. С.112-117.

52. Dubos F., Moulin F., Gajdos V. et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis // *J. Pediatr.* 2006. Vol.149. №1. P.72-76.

53. Lavrentieva A., Kontakiotis T., Lazaridis L. et al. Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis? // *Burns.* 2007. Vol.33. №2. P.189-194.

54. Bargues L., Chancerelle Y., Catineau J. et al. Evaluation of serum procalcitonin concentration in the ICU following severe burn // *Burns.* 2007. Vol.33. №7. P.860-864.

55. Heimburg D., Stieghorst W., Khorram-Sefat R. et al. Procalcitonin – a sepsis parameter in severe burn injuries // *Burns.* 1998. Vol.24. №8. P.745-750.

56. Vinas T.X., Rodriguez L.R. Prospective study of procalcitonin as a diagnostic marker of severity of secondary peritonitis // *Cir. Esp.* 2009. Vol.86 №1. P.24-28.

57. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З. и др. Прокальцитониновый тест в комплексной оценке тяжести состояния больных с деструктивным панкреатитом // *Интенсивная терапия.* 2006. №1. С.34-42.

58. Семенова А.С., Моррисон В.В., Долишний В.Н. Показатели системной воспалительной реакции в ранней диагностике и прогнозировании инфекционных осложнений панкреонекроза // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2007. №3 [17]. С.106-107.

59. Васильев Г.А., Мищенко Д.Л., Шлапак И.П., Васильев А.Г. Значение определения концентрации прокальцитонина плазмы крови в клинической практике // *Український медичний часопис.* 2002. №4. С.17-27.

60. Лекманов А.У., Будкевич Л.И., Сошкина В.В., Ерпулева Ю.В. Прокальцитониновый тест – маркер раннего сепсиса у детей с тяжелой ожоговой травмой // *Детская хирургия.* 2006. №6. С.32-34.

УДК616–006.6–031.2:612.015.11]–07–08(045)

Обзор

АКТИВАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ – ТИПОВОЙ ПРОЦЕСС ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ БИОМЕМБРАН КЛЕТОК ПРИ НЕОПЛАЗИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

А.А. Свистунов – проректор по общим вопросам ГОУ ВПО Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава, профессор, доктор медицинских наук; **Н.П. Чеснокова** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, профессор кафедры патологической физиологии, доктор медицинских наук; **В.Ю. Барсуков** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, доцент кафедры факультетской хирургии и онкологии, доктор медицинских наук; **Т.Д. Селезнева** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры онкологии ФПК ГПС, кандидат медицинских наук; **Е.В. Зяблов** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, аспирант кафедры патологической физиологии.

ACTIVATION OF LIPOPEROXIDATION PROCESSES AS A TYPICAL PROCESS OF CELL BIOMEMBRANE DESTABILIZATION AT NEOPLASIAS OF DIFFERENT LOCALIZATION

A.A. Svistunov – Pro-rector on Common Matters of Moscow Medical University n.a. I.M. Sechenov, Professor, Doctor of Medical Science; **N.P. Chesnokova** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **V.Yu. Barsukov** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Faculty Surgery and Oncology, Assistant Professor, Doctor of Medical Science; **T.D. Selezneva** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Oncology of Raising Skills Faculty, Assistant, Candidate of Medical Science; **E.V. Zyablov** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Post-graduate.

Дата поступления – 24.02.10 г.

Дата принятия в печать – 15.06.2010 г.

А.А. Свистунов, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков, Т.Д. Селезнева, Е.В. Зяблов. Активация процессов липопероксидации – типовой процесс дестабилизации биомембран клеток при неоплазиях различной локализации. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2010, том 6, № 2, с. 267-270.

Целью исследования стало обобщение результатов собственных исследований относительно активации свободнорадикального окисления липидов в патогенезе рака прямой кишки, рака эндометрия, рака щитовидной железы, рака молочной железы. Выявленная нами чрезмерная интенсификация процессов липопероксидации, как закономерное проявление паранеопластических расстройств, коррелирующая со степенью распространения неоплазий различной локализации, требует соответствующей медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: паранеопластические расстройства, патогенез полинеоплазий.

A.A. Svistunov, N.P. Chesnokova, V.Yu. Barsukov, T.D. Selezneva, E.V. Zyablov. Activation of Lipoperoxidation Processes as a Typical Process of Cell Biomembrane Destabilization at Neoplasias of Different Localization. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2010, vol. 6, № 2, p. 267-270.

The research was aimed to generalize the results of own investigations pertaining to activation of lipid peroxidation in pathogenesis of rectal cancer, endometrial cancer, thyroid cancer and breast cancer. The research shows that extreme intensification of lipoperoxidation processes being a regular manifestation of paraneoplastic disorder and correlating to the degree of spread of neoplasias with different localization needs appropriate medical treatment.

Key words: paraneoplastic disorder, pathogenesis of neoplasias.