

## ДИНАМИКА ПРОКАЛЬЦИТОНИНА У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ

Хубутия М.Ш., Никулина В.П., Пинчук А.В., Годков М.А.

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Данное клиническое наблюдение представляет два эпизода повышения прокальцитонина в динамике, связанных с разными механизмами индукции этого маркера сепсиса у пациента после сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки.

*Ключевые слова:* прокальцитонин, трансплантация, тимоглобулин

## DYNAMICS OF PROCALCITONIN AT THE PATIENT AFTER COMBINED ORGAN TRANSPLANTATION

Khubutia M.Sh., Nikulina V.P., Pinchuk A.V., Godkov M.A.

Sklifosovsky Research Institute for Emergency, Moscow

Case report represents two episodes of procalcitonin elevation in dynamics, connected with different induction mechanisms of this sepsis marker at the patient after combined pancreas and kidney transplantation.

*Key words:* procalcitonin, transplantation, thymoglobuline

### ВВЕДЕНИЕ

Внедрение новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения в современной медицине позволяет значительно сократить смертность пациентов при тяжелых сочетанных травмах, обширных ожогах и острой хирургической патологии. Однако остается актуальной проблема диагностики сепсиса и синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) в отсроченный период после травмы или хирургического вмешательства. Остаются трудности, связанные с дифференциальной диагностикой локального, генерализованного инфекционного и асептического воспалительных процессов. Также не всегда ясна этиология воспаления.

В настоящее время для диагностики и мониторинга бактериальных инфекций и септических состояний широко применяется определение уровня прокальцитонина (ПКТ). За годы изучения механизмов синтеза ПКТ стало понятно, что основными индукторами синтеза ПКТ являются провоспалительные цитокины, а именно IL-6 и TNF- $\alpha$ . Наиболее сильными стимуляторами выброса цитокинов в кровотока являются липополисахариды бактериальной стенки. Таким образом, ПКТ можно считать

острофазным белком, образующимся в ответ на бактериальный воспалительный процесс, причем обусловленный в основном грамотрицательными микроорганизмами [1, 2, 7]. Стимуляторами синтеза ПКТ также могут являться некоторые лекарственные препараты, усиливающие продукцию IL-6 и TNF- $\alpha$  [4–6, 9].

В ходе многочисленных исследований были установлены универсальные референсные интервалы значений теста на ПКТ, которые позволяют оценить степень микробной нагрузки и определить уровень генерализации инфекции [1, 2, 4].

В НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с 2007 года проводится определение уровня ПКТ для диагностики и мониторинга системного воспалительного ответа (СВО) и сепсиса. Определение уровня ПКТ входит в обязательный мониторинг пациентов после трансплантации органов, что позволяет дифференцировать острый криз отторжения трансплантата от бактериального воспалительного процесса.

За 2,5 года в институте обследован 1271 пациент и выполнено 2811 определений уровня ПКТ. Наличие локального воспалительного процесса бактери-

*Статья поступила в редакцию 14.09.09 г.*

**Контакты:** Пинчук Алексей Валерьевич, к. м. н., зав. отделением пересадки почки и поджелудочной железы.

*Тел. 8-903-960-78-53*

альной этиологии (от 0,05 до 2 нг/мл) установлено по результатам 754 исследований у 499 пациентов; наличие СВО (от 2 до 10 нг/мл) установлено у 375 больных (596 исследований); наличие сепсиса и септического шока (от 10 до 100 нг/мл) – у 182 пациентов (292 исследования). У 28 пациентов (35 исследований) определен уровень ПКТ выше 100 нг/мл, 6 пациентов имели уровень ПКТ около 200 нг/мл.

Представляем клиническое наблюдение пациента, результаты тестирования уровня ПКТ которого выходят за пределы принятых диагностических критериев.

Пациент Б., 37 лет, госпитализирован в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с диагнозом «диабет 1-го типа, диабетическая нефропатия, ХПН, терминальная стадия». Больному 14.02.09 г. проведена плановая сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы.

Донорские органы были идентичны по группе крови и резус-фактору, HLA-фенотип реципиента A3, 11; B7, 35; DR 1, 4; донора – A2, 9; B7,15; перекрестно реагирующая проба «кросс-матч» – отрицательная. В качестве иммуносупрессора применялся тимоглобулин (ТГ) в 1- и 2-е сутки после трансплантации, в последующем циклоспорин и майфортин.

Клиническое состояние пациента в первые дни после трансплантации соответствовало тяжести перенесенной операции. Повышение температуры до 39 градусов отмечалось в первые двое суток после операции. В последующие дни клинически отмечалась некоторая положительная динамика: температура не превышала 37 градусов, улучшился аппетит, пациент стал более активен.

С первых суток после трансплантации был отменен экзогенный инсулин, т. к. поджелудочная железа начала выполнять свою функцию. К 13-м суткам (26.02) после трансплантации поджелудочной железы у пациента уровни инсулина, С-пептида, глюкозы в сыворотке крови определялись в пределах нормальных значений (рис. 1).

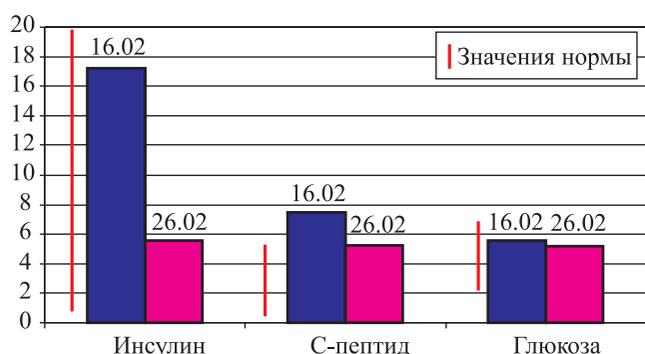


Рис. 1. Функция поджелудочной железы на 2-е и 13-е сутки после трансплантации

Однако почечный трансплантат не функционировал: сохранялась анурия, нарастала гипероземия, в связи с чем пациенту с 5-х суток после трансплантации был начат гемодиализ.

После трансплантации проводились клинико-биохимические и иммунологические исследования, определение острофазных белков: СРБ, ПКТ.

Первое определение уровней ПКТ и СРБ проведено на 3-и сутки после операции: выявлен высокий уровень ПКТ и СРБ: 185 нг/мл и 115 мг/л соответственно. Рост маркеров воспаления (табл. 1) продолжался до 5 суток после трансплантации. На 5-е сутки ПКТ составил 484,4 нг/мл, количество лейкоцитов выросло до 15 тыс. кл. в мкл, п/я нейтрофилов было 21%. На 6-е сутки уровень ПКТ оставался высоким, но начал снижаться и составил 196 нг/мл. Количество лейкоцитов в это время снизилось до 7,3 тыс. кл./мкл, на 7-е сутки – до 6,61 тыс. кл./мкл. Снижение уровня ПКТ имело постепенный характер и коррелировало со снижением уровня СРБ (табл. 1).

Таблица 1

**Маркеры воспаления у больного Б. в первый месяц после трансплантации**

Дата обследования	Сутки после трансплантации	ПКТ, нг/мл	СРБ, мг/л	Лейкоциты, тыс. кл./мкл
16.02.09	3	185,4	115,0	5,6
17.02.09	4	467,8	146,0	12,5
18.02.09	5	484,4	–	15,0
20.02.09	7	196,5	131,0	6,6
25.02.09	12	36,4	84,9	13,3
02.03.09	20	7,3	54,0	12,6
10.03.09	28	1,9	21,3	15,6
16.03.09	34	1,3	87,0	13,1

Иммунологические исследования проводились пациенту дважды: на 4-е сутки после трансплантации и на 55-е сутки. При анализе изменений иммунограммы на 4-е сутки после трансплантации у пациента на фоне иммунодепрессивной терапии тимоглобулином и циклоспорином А отмечалась выраженная иммуносупрессия.

На диаграмме (рис. 2) можно отметить значительное снижение показателей лимфоцитарного звена иммунной системы: абсолютное снижение количества лимфоцитов основных популяций и значительное снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ). В это же время у пациента отмечался лейкоцитоз с выраженными нарушениями функции фагоцитов: была снижена на 50% фагоцитарная активность нейтрофилов и синтез кислородных радикалов при стимуляции, уровень кислородного метаболизма нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте превышал значения нормы в 2 раза.

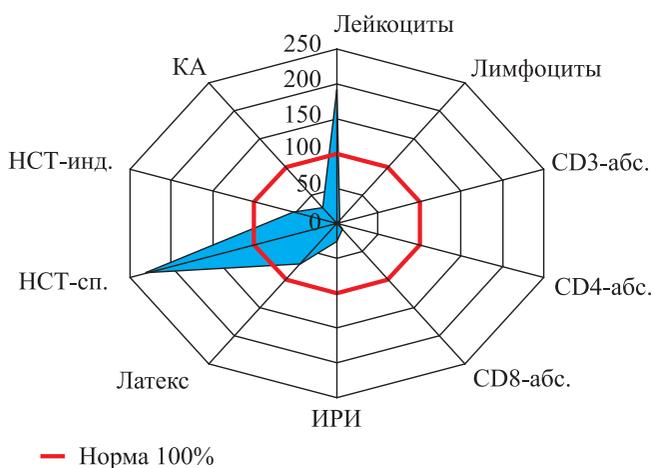


Рис. 2. Иммунограмма больного Б. на 4-е сутки (17.02.09) после трансплантации и применения тимоглобулина (данные представлены в % от нормальных значений)

Со второй недели после трансплантации (10–12-е сутки) при постепенном снижении ПКТ отмечался рост числа лейкоцитов в анализе крови. В этот период у пациента появились клинические и лабораторные признаки панкреатита (амилаза сыворотки крови 102 Ед./мл, амилаза по дренажам из брюшной полости до 500 Ед./мл).

Пациенту проводилась антибактериальная и противовоспалительная терапия с положительным эффектом, явления реактивного панкреатита были купированы, к 28-м суткам состояние стабилизировалось. До 43 суток состояние больного было стабильным, данных за наличие воспалительного процесса не было.

На 43-е сутки (30.03) у больного появилась температура 39 градусов с ознобом. В клиническом анализе крови лейкоциты – 7,6 тыс. кл./мкл, п/я нейтрофилы 11%, появились миелоциты. На 49-е сутки количество лейкоцитов не увеличилось, п/я нейтрофилы составили 21%, отмечено увеличение маркеров воспаления (СРБ – 132 мг/мл и ПКТ – 6,8 нг/мл). При генерализации инфекционного процесса на фоне проводимой иммуносупрессии циклоспорином у пациента уровень ПКТ составил 27,2 нг/мл, и резко снизилось количество лейкоцитов (табл. 2).

При иммунологическом исследовании крови пациента на 55-е сутки (08.04) после трансплантации, при наличии клинической и лабораторной картины сепсиса, отмечалось значительное снижение абсолютного количества лейкоцитов, сохранялась выраженная супрессия лимфоцитарного звена. Также имело место снижение функции фагоцитов: снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, кислородного метаболизма нейтрофилов в спонтанном и индуцированном НСТ-тестах (рис. 3).

При инструментальном обследовании у больного выявлен панкреонекроз с абсцедированием, тонкокишечная непроходимость. По жизненным

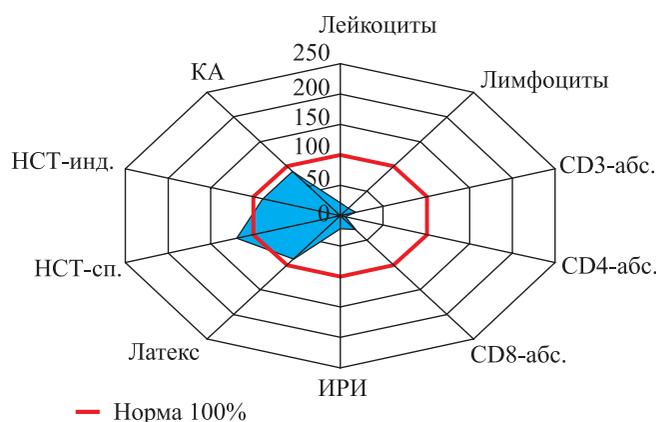


Рис. 3. Иммунограмма больного Б. на 55-е сутки (08.04.09) после трансплантации и применения тимоглобулина (данные представлены в % от нормальных значений)

Таблица 2

**Маркеры воспаления у больного Б. в период гнойно-септических осложнений**

Дата обследования	Сутки после трансплантации	ПКТ, нг/мл	СРБ, мг/л	Лейкоциты, тыс. кл./мкл
23.03	40	1,42	21,5	7,3
30.03	43	–	–	7,6
02.04	49	6,79	132,0	7,3
06.04	53	3,72	105,0	2,6
08.04	55	27,2	–	1,8
09.04	56	13,97	141,0	1,1
10.04	57	20,6	163,0	1,0

показаниям больному на 57-е сутки (10.04) проведена лапаротомия, ревизия и санация брюшной полости, ложа трансплантата поджелудочной железы. Несмотря на проводимое лечение, пациент умер на 60-е сутки после трансплантации на фоне нарастающей полиорганной недостаточности.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует 2 эпизода повышения ПКТ у пациента после сочетанной трансплантации органов.

Первый эпизод усиления образования ПКТ отмечен в первые сутки после трансплантации. В этот период у пациента отмечался рост ПКТ почти в 1000 раз от значения нормы. Данное повышение не было связано с наличием бактериального воспаления, что доказано клиническими и лабораторными методами исследования. Причиной роста ПКТ была, видимо, проводимая пациенту иммуносупрессивная терапия ТГ. Это предположение согласуется с литературными данными [5–7]. Тимоглобулин (ТГ) – препарат поликлональных антител к рецепторам лимфоцитов CD2, CD3,

CD4/CD28, CD7+ и молекулам адгезии – LFA-1+, и ICAM-1, имеющимся также на нейтрофилах и макрофагах (6). ТГ используют при трансплантации органов для подавления пролиферации лимфоцитарного звена иммунной системы и углубления иммуносупрессии.

В данном клиническом наблюдении у пациента помимо уменьшения количества лимфоцитов мы наблюдали значительное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, что, видимо, было обусловлено нарушением адгезии лейкоцитов при контакте с антигеном. Нарушение адгезии лейкоцитов приводило также к нарушению взаимодействия фагоцитов с Т- и В-лимфоцитами, препятствовало миграции фагоцитов в очаг воспаления [3]. У пациента сформировалась глубокая иммунодепрессия с резким снижением количества лимфоцитов и подавлением функциональной активности фагоцитов, что было выявлено при иммунологическом обследовании.

Таким образом, возможно, именно в результате применения ТГ произошло нарушение иммунного гомеостаза, связанного с блокадой процессов иммунорегуляции и гибелью иммунокомпетентных клеток. На фоне этих нарушений у пациента отмечался значительный рост уровня ПКТ, обусловленный выбросом провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- $\alpha$  [6, 9]. Показатели ПКТ в результате применения ТГ у данного пациента превышали значения, представленные в более ранних публикациях на ту же тему почти в 2 раза [5, 6, 8]. Нельзя исключить, что подобное увеличение ПКТ может быть связано с особенностью иммунореактивности данного больного и обусловлено генетически.

Следующий эпизод повышения ПКТ был зафиксирован через 2 месяца после трансплантации на фоне панкреонекроза и сепсиса. В этот период пациенту продолжалась стандартная иммуносупрессивная терапия (циклоsporин А и майфортин), которая не оказывает влияния на уровень ПКТ. У пациента на этом этапе отмечалась гипертермия до 39 градусов, в бакпосевах мочи и крови обнаружен золотистый стафилококк. Повышение уровня ПКТ в ответ на бактериальную инфекцию составило 20,6 и 27,2 нг/мл. Данные значения ПКТ характерны для генерализованного септического процесса [1, 2, 4]. На фоне сепсиса у пациента сохранялась выраженная иммуносупрессия, проявляющаяся в снижении абсолютного количества иммунокомпетентных клеток, фагоцитарной активности и кислородного метаболизма нейтрофилов.

В заключение можно констатировать, что в представленном клиническом наблюдении у одного пациента наблюдалось два эпизода повышения ПКТ, связанных с разными механизмами индукции этого маркера септического состояния. Данное наблюдение позволило сравнить два эпизода повышения уровня ПКТ с позиции клинических и лабораторных изменений у пациента в динамике, что расширяет наше понимание диагностической значимости уровня ПКТ как критерия системного воспалительного ответа. Представленный клинический случай доказывает необходимость проведения подробного анализа клинических и лабораторных данных для подтверждения диагноза «сепсис».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белобородова Н.В., Попов Д.А. Поиск идеального биомаркера бактериальных инфекций // Клиническая анестезиология и реаниматология. 2006. № 3. С. 30–39.
2. Белобородова Н.В., Вострикова Т.Ю., Черневская Е.А. Этиология послеоперационных бактериемий в ОРИТ: связь с уровнем прокальцитонина // Анестезиология и реаниматология. 2008. № 4. С. 22–27.
3. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М.: БИНОМ, 2008, 240 с.
4. Meisner M. Procalcitonin (PCT). A new, innovative infection parametr. 3 ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2000.
5. Zazula R., Prucha M., Tyll T., Kieslichova E. Induction of procalcitonin in liver transplant patients treated with anti-thymocyte globulin // Critical Care. 2007. Vol. 11 (6). P. 131.
6. Brodska H., Drabek T., Malickova K. et al. Marked increase of procalcitonin after the administration of anti-thymocyte globulin in patients before hematopoietic stem cell transplantation does not indicate sepsis: a prospective study // Critical Care. 2009. Vol. 13 (2). R37.
7. Feezor R.J., Oberholzer C., Beker H.V. et al. Molecular Characterization of the Acute Inflammatory Response to Infections with Gram-Negative versus Gram-Positive Bacteria // Infect Immun. 2003. Vol. 71 (10). P. 5803–5813.
8. Dornbusch H.J., Strenger V., Kerbl R. et al. Procalcitonin and C-reactive protein do not discriminate between febrile reaction to anti-T-lymphocyte antibodies and Gram-negative sepsis // Bone Marrow Transplantation. 2003. Vol. 32 (9). P. 941–945.
9. Sabat R., Hoflich C., Docke W. et al. Massive elevation of procalcitonin plasma levels in the absence of infection in kidney transplant patients treated with pan-T cell antibodies // Intensive Care Med 2001. Vol. 27 (6). P. 987–991.