

УДК 616.361–002.1–07:616.154+616.36–008.8]:577.175.446–074

## КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В КРОВИ И ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ХОЛАНГИТОМ

Соснин Д. Ю., Зубарева Н. А., Попова Н. Н., Ренжин А. В.

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени ак. Е. А. Вагнера Минздрава РФ (614990, г. Пермь, Россия)<sup>2</sup> ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4» г. Перми (Пермь, Россия)

## BLOOD AND BILE PROCALCITONIN CONCENTRATION IN PATIENTS WITH ACUTE CHOLANGITIS

Sosnin D. Yu., Zubareva N. A., Popova N. N., Renzhin A. V.

<sup>1</sup> E. A. Vagner Perm State Medical University (614990, Perm, Russia)<sup>2</sup> Perm City Clinical Hospital № 4 (Perm, Russia)

**Для цитирования:** Соснин Д. Ю., Зубарева Н. А., Попова Н. Н., Ренжин А. В. Концентрация прокальцитонина в крови и желчи у больных острым холангитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8): 83–87.

**For citation:** Sosnin D. Yu., Zubareva N. A., Popova N. N., Renzhin A. V. Blood and bile procalcitonin concentration in patients with acute cholangitis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8): 83–87.

**Соснин Д. Ю.** — кафедра клинической лабораторной диагностики ДПО, доцент, д.м.н.

**Зубарева Н. А.** — кафедра общей хирургии № 1, профессор, д.м.н.

**Попова Н. Н.** — студентка 5 курса лечебного факультета

**Ренжин А. В.** — врач хирургического отделения

Sosnin D. Yu. — Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Assistant Professor, MD

Zubareva N. A. — Department of General Surgery, Professor, MD

Popova N. N. — 5th year student of medical faculty

Renzhin A. V. — Surgical Department, Physician

**Соснин Дмитрий Юрьевич**

Sosnin Dmitri Yu.

sosnin\_dm@mail.ru

### Резюме

У 56 человек на 1–3 сутки после операции определяли концентрацию прокальцитонина (ПКТ) в одновременно полученных образцах сыворотки крови и желчи. Обследованные были разделены на две группы: основную (n=31) составили больные с холангитом, группу сравнения (n=25) — пациенты без признаков воспаления желчевыводящих путей.

Уровень ПКТ определяли иммуноферментным анализом с использованием тест-систем, с чувствительностью по данным производителя — 0,01 нг/мл.

Концентрация ПКТ в сыворотке крови колебалась в широких пределах: от 0,005 нг/мл до 10,11 нг/мл и была достоверно выше у больных основной группы ( $p < 0,000001$ ). Уровень ПКТ в желчи был меньше по сравнению с сывороткой крови и варьировал: от неопределяемо низких ( $< 0,01$  нг/мл) до 0,121 нг/мл и был выше у больных холангитом. Число образцов желчи с концентрацией ПКТ более 0,01 нг/мл в основной группе составило 77% (24/31) против 24% (6/25) в группе сравнения ( $\chi^2 = 34,07$ ;  $p < 0,000000$ ). Достоверной линейной корреляционной зависимости содержания ПКТ между желчью и сывороткой крови не выявили в обеих группах:  $R = 0,279$  — в основной и  $R = 0,102$  — в группе сравнения.

Эпителий желчевыводящих путей не является источником ПКТ у пациентов с холангитом. Появление ПКТ в желчи в раннем послеоперационном периоде обусловлено экссудацией компонентов плазмы воспаленной слизистой желчевыводящих путей.

**Ключевые слова:** прокальцитонин, желчь, холангит

### Summary

Procalcitonin concentration (PC) was determined in the simultaneously obtained samples of blood serum and bile. 56 patients were examined on 1–3 day after the operation. The subjects were divided into two groups. The main group contain of 31 patients with cholangitis and the comparison group includes 25 patients without inflammation of the bile ducts.

The PC level was determined by enzyme immunoassay method with the test systems with sensitivity according to the manufacturer — 0.01 ng/ml.

The PC concentration in blood serum fluctuated within wide limits: from 0.005 ng/ml to 10.11 ng/ml and was significantly higher in the main group ( $p < 0.000001$ ). The PC level in bile was lower in comparison with serum and varied from

undetectably low ( $<0.01$  ng/ml) to 0.121 ng/ml and was higher in patients with cholangitis. The number of bile samples with PC concentration of more than 0.01 ng/ml in the main group was 77% (24/31) versus 24% (6/25) in the comparison group ( $\chi^2 = 34.07$ ,  $p < 0.000000$ ). There was no significant linear correlation of PC content between bile and serum in both groups:  $R = 0.279$  in the main group and  $R = 0.102$  in the comparison group.

The epithelium of the biliary tract is not a source of PC in patients with cholangitis. PC appears in bile due to exudation of plasma components by inflamed bile duct mucosa.

**Key words:** procalcitonin, bile, cholangitis

## Введение

Определение содержания прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови широко используется для диагностики сепсиса, в том числе при хирургических заболеваниях [1, 2]. Однако до сих пор окончательно не выяснена его биологическая роль, а также источники синтеза и пути обмена [3, 4].

В связи с этим определенный интерес представляют результаты исследования ПКТ не только в сыворотке крови, но и в других биологических жидкостях в норме и при различных патологических процессах. Имеются немногочисленные публикации, в которых приводятся результаты определения ПКТ в секретах различных желез и органов, например, в бронхоальвеолярной жидкости при заболеваниях дыхательной системы [5, 6, 7]; в слезе [8] и эякуляте [9, 10]. Также в литературе

имеются единичные публикации о содержании ПКТ в энтеральном отделяемом [11] и слюне [12, 13, 14]. В большинстве исследованных биологических жидкостей концентрация ПКТ была ниже, чем в сыворотке крови. На этом фоне определенный интерес представляют данные, полученные *Bassim SW. et al., 2008*, о более высокой концентрации ПКТ в слюне по сравнению с сывороткой крови [12]. В доступной литературе отсутствуют данные о содержании ПКТ в желчи, что обуславливает интерес к проведению дальнейших исследований этой биологической жидкости, прежде всего при воспалении желчевыводящих путей.

**Цель исследования:** изучить диагностическую ценность определения концентрации ПКТ в желчи у больных с холангитом.

## Материал и методы исследования

Одномоментное обсервационное исследование типа «случай-контроль» выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной организации здравоохранения. На его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Условием включения участников в исследование являлось наличие функционирующих дренажей желчевыводящих путей, обеспечивающее атравматический забор образцов желчи в раннем послеоперационном периоде.

Концентрацию ПКТ определяли в образцах сыворотки крови и желчи у 56 пациентов, в том числе 25 мужчин и 31 женщин. Больные были разделены на две группы (табл. 1). Основную группу составили 31 человек, у которых имелись клиничко-лабораторные и интраоперационные признаки холангита. Контрольную группу составили 25 пациентов, у которых отсутствовали симптомы воспалительного процесса в желчевыводящих путях и макроскопические изменения желчи на момент операции.

Забор крови осуществляли путем венепункции кубитальной вены, за 1–2 часа до забора образцов желчи. Образцы желчи отбирали из дренажа в пробирки без стабилизаторов и антикоагулянтов в объеме 5–10 мл в утренние часы до завтрака или начала энтерального зондового питания, а также до начала активной медикаментозной терапии.

Образцы желчи предварительно центрифугировали при 8000 об/минуту в течение 15 минут на центрифуге ОПН – 8. Сыворотку крови получали путем центрифугирования крови при 3000 об/минуту на центрифуге ЭЛМИ.

Концентрацию ПКТ в желчи и сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческой тест-системы. Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA v. 7 (StatSoftInc., США). Для расчетов количественных показателей ПКТ использовали только результаты равные или превышающие минимально достоверно определяемую концентрацию ПКТ (чувствительность использованной тест-системы 0,01 нг/мл). Результаты с экстраполированным значением концентрации ПКТ менее 0,01 нг/мл расценивали как отрицательные. Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), а также медиану (Me) и интерквартильный диапазон (25–75 перцентил). С помощью критерия Шапиро-Уилка оценивали распределение результатов внутри выборки и для дальнейшей статистической обработки полученных результатов применяли методы непараметрической статистики. Для сравнения концентрации ПКТ в парных образцах сыворотки крови и желчи использовали критерий Вилкоксона.

| Характеристика пациентов                                                   | Основная группа<br>(n = 31) | Контрольная группа<br>(n = 25) |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Пол                                                                        | 15 / 16                     | 11 / 14                        |
| Средний возраст (M ± SD), годы                                             | 59,9 ± 7,73                 | 46,7 ± 11,62                   |
| Медиана возраста (Me) и интерквартильный диапазон (25 и 75 квартиль), годы | 61; 51–66                   | 48; 39–67                      |
| Min – Max (годы)                                                           | 44–71                       | 27–67                          |
| ЖКБ, холедохолитиаз                                                        | 18 (7 / 11)                 | 7 (2 / 5)                      |
| Опухоль БДС или головки поджелудочной железы                               | 13 (8 / 5)                  | 12 (4 / 8)                     |
| Проникающие ранения брюшной полости с повреждением ЖВП                     | –                           | 6 (5/1)                        |

| Показатель      | Основная группа<br>n = 31 | Группа сравнения<br>n = 25 | p*                      |
|-----------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
| сыворотка крови | 2,4 ± 2,8                 | 0,052 ± 0,028              | <0,000001<br>(U = 0,00) |
|                 | 1,03 (0,6–3,07)           | 0,047 (0,033–0,076)        |                         |
|                 | 0,25–10,11                | 0,012–0,106                |                         |
| желчь           | n = 24                    | n = 6                      | 0,000002<br>(U = 98,5)  |
|                 | 0,047 ± 0,036             | 0,012 ± 0,002              |                         |
|                 | 0,035 (0,021–0,062)       | 0,012 (0,011–0,013)        |                         |
|                 | 0,011–0,121               | 0,011–0,015                |                         |
| p **            | <0,000001                 | 0,000016                   |                         |

Таблица 1.  
Характеристика больных

Примечание:  
В числителе количество мужчин, в знаменателе – женщин

Таблица 2  
Содержание прокальцитонина (нг/мл) у обследованных

Примечание:  
в числителе: среднее значение ± стандартное отклонение (M ± SD), в знаменателе: медиана и интерквартильный диапазон (Me; 25% квартиль – 75% квартиль), под дробью Мин – Макс результаты

\* – различие между группами (U – критерий Манна – Уитни)

\*\* – различие между сывороткой крови и желчью внутри группы (критерий Вилкоксона)

Для сравнения независимых выборок применяли U–критерий Манна – Уитни. Количественная оценка линейной связи между двумя случайными величинами определялась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).  
Оценку величины и клинической значимости эффекта взаимосвязи между концентрациями ПКТ

в сыворотке крови и экссудатах осуществляли с помощью однофакторного линейного регрессионного анализа и построения уравнения линейной регрессии. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) принимали величину уровня статистической значимости равную или меньшую 0,05.

## Результаты исследования

Концентрация ПКТ в сыворотке крови колебалась в широких пределах: от 0,005 нг/мл до 10,11 нг/мл и достоверно различалась между группами (p < 0,000001). Развитие холангита сопровождалось ростом содержания ПКТ в сыворотке крови, различие средних значений составило 46 раз (табл. 2).  
В желчи концентрация ПКТ была ниже и варьировала в более узких пределах: от неопределяемо низких (< 0,01 нг/мл) до 0,121 нг/мл. В большинстве образцов желчи (19/25) у пациентов группы сравнения ПКТ не обнаружен. Наличие холангита сопровождалось увеличением числа образцов в которых

обнаруживали ПКТ с 24% (6/25) в группе сравнения до 77% (24/31) в основной группе ( $\chi^2 = 34,07$ ; p < 0,000000) (табл. 2). Концентрация ПКТ в желчи больных основной группы также достоверно различались (p = 0,000002) (рис. 1).  
При оценке зависимости содержания ПКТ между желчью и сывороткой крови не выявлено достоверной линейной корреляционной зависимости в обеих группах. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена составили соответственно 0,279 – для основной группы (рис. 2, А) и 0,102 – для группы сравнения (рис. 2, Б).

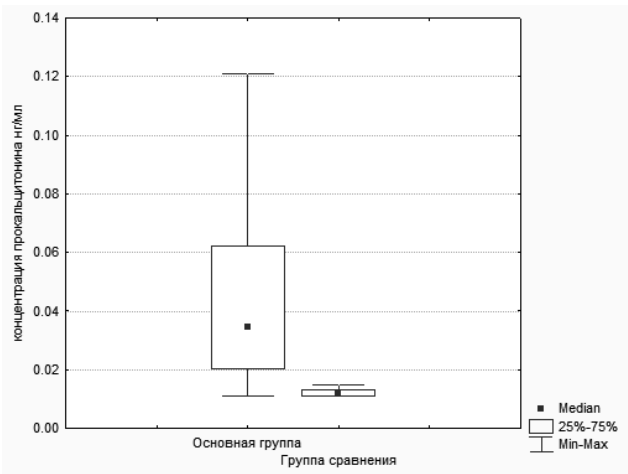
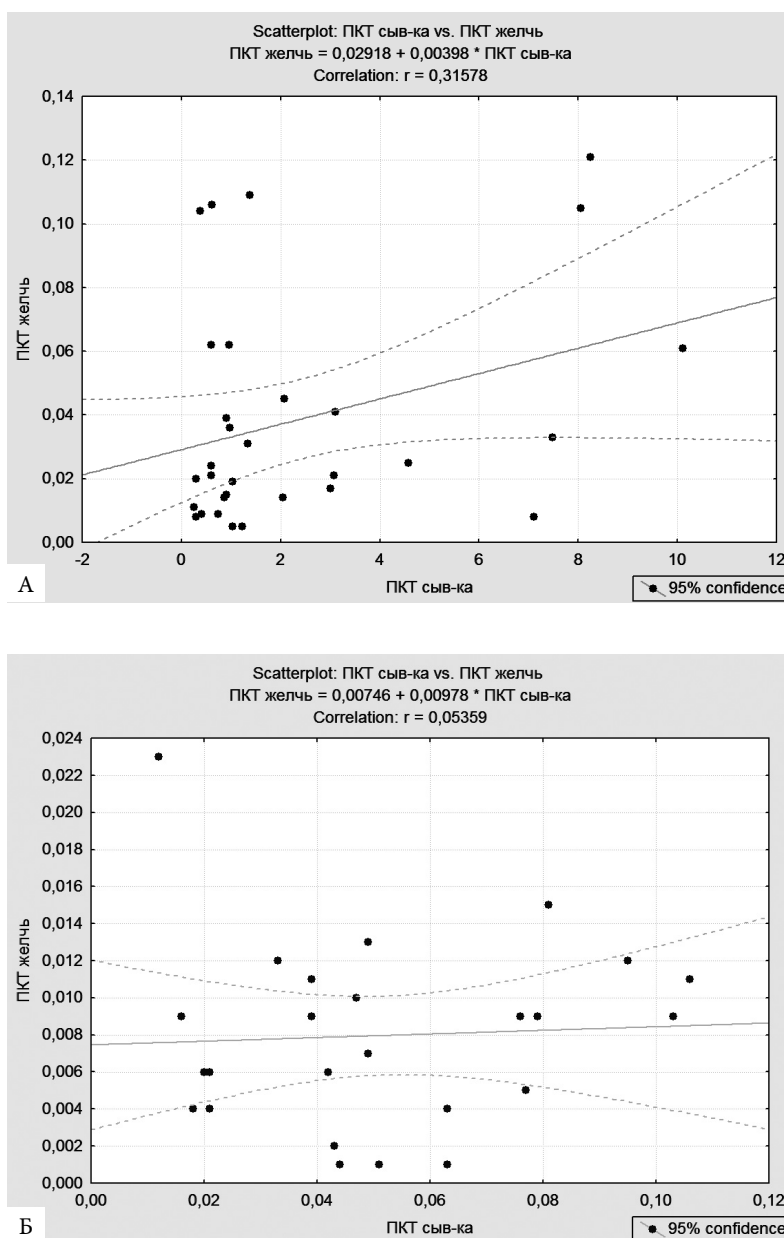


Рисунок 1.  
Концентрация прокальцитонина (нг/мл) в желчи обследованных

**Рисунок 2.**

Корреляционная зависимость концентрации ПКТ в желчи от концентрации ПКТ в сыворотке крови (А – в основной группе; Б – в группе сравнения)



## Обсуждение полученных результатов

Известно, что слизистая желчевыводящих путей способна к активной секреторной активности [15,16]. Часть компонентов желчи (желчные кислоты, экскреторные ферменты, билирубин) секретируются преимущественно гепатоцитами, а часть компонентов (вода, бикарбонат) – эпителием желчевыводящих путей. Повреждение гепатоцитов сопровождается ростом содержания индикаторных ферментов и белков преимущественно в крови [17]. Развитие холангита – преимущественным изменением активности ферментов в желчи [18].

Полученные нами результаты определения ПКТ в биологических жидкостях больных холангитом свидетельствуют о том, что эпителий желчевыводящих путей не может являться источником увеличения содержания ПКТ в сыворотке крови.

Появление ПКТ в желчи и его более высокая концентрация у пациентов основной группы, скорее всего, обусловлены не самостоятельной продукцией

ПКТ в желчь клетками желчных протоков при холангите, а проникновением этого белка из сыворотки крови в желчь при увеличении проницаемости гистогематических барьеров при воспалении. В пользу данного предположения свидетельствуют достоверно более низкие концентрации ПКТ в желчи в сравнении с сывороткой крови (табл. 2) и отсутствие заметной корреляции содержания ПКТ в исследованных биологических жидкостях (рис. 2).

Определение концентрации ПКТ в сыворотке крови используется для диагностики и прогнозирования течения сепсиса у больных с воспалительными заболеваниями билиарной системы [19, 20]. Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии диагностического преимущества определения концентрации ПКТ в желчи по сравнению с сывороткой крови для выявления воспалительного процесса в желчевыводящих путях и холангиогенного сепсиса.

## Выводы

1. Концентрация ПКТ в желчи достоверно ниже, чем в сыворотке крови, независимо от развития холангита. Корреляционная зависимость между содержанием ПКТ в сыворотке крови и желчи отсутствует.
2. Развитие холангита сопровождается ростом концентрации ПКТ в сыворотке крови и желчи.
3. Эпителий желчевыводящих путей не является источником продукции ПКТ у пациентов с холангитом. Появление ПКТ в желчи обусловлено экссудацией компонентов плазмы воспаленной слизистой оболочкой желчевыводящих путей.

## Литература | Reference

1. Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review// Pathology. – 2007. – Vol. 39, N. 4. – P. 383–390. doi: 10.1080/00313020701444564
2. Gao Y., Yu K. J., Kang K. et al. Procalcitonin as a diagnostic marker to distinguish upper and lower gastrointestinal perforation// World J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23, N. 24. – P. 4422–4427. doi: 10.3748/wjg.v23.i24.4422
3. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin// Clin. Chim. Acta. – 2002. – Vol. 323, N. 1–2. – P. 17–29. doi: 10.1016/S0009–8981(02)00101–8
4. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful?// Curr. Opin. Crit. Care. 2005. – Vol. 11, N. 5. – P. 473–480. doi: 10.1097/01.ccx.0000176694.92883.ce
5. Chiappini F.M., Matita C., Sole P. et al. Urinary procalcitonin associated with a microbiologically diagnosed pneumonitis: preliminary result // Critical Care. – 1998. – N. 2(Suppl 1). – P038. doi: 10.1186/cc168
6. Linssen C.F., Bekers O., Drent M., Jacobs J.A. C-reactive protein and procalcitonin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid as a predictor of ventilator-associated pneumonia // Ann. Clin. Biochem. – 2008. – Vol. 45, N. 3. – P. 293–298. doi: 10.1258/acb.2007.007133
7. Determan R., Millo J., Gibot S. et. el. Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator – associated pneumonia // Intensive Care Med. – 2005. – Vol. 31. – P. 1495–1500. doi: 10.1007/s00134–005–2818–7
8. Конькова А. Ю., Соснин Д. Ю., Гаврилова Т. В., Черешнева М. В. Исследование прокальцитонина в слезной жидкости и сыворотке крови при увеитах// Клин. лаб. диагн. – 2015. – Т. 60, № 10. – С. 21–25.  
Kon'kova A. Yu., Sosnin D. Yu., Gavrilova T. V., Cheresheva M. V. Issledovanie prokal'tsitonina v sleznoy zhidkosti i syvorotke krovi pri uveitakh. [The analysis of procalcitonin in lacrimal fluid and blood serum under uveitis] Klin. lab. diagn. 2015; 60 (10):21–25
9. Соснин Д. Ю., Зубарева Н. А., Ненасьева О. Ю. и др. Концентрация прокальцитонина в эякуляте и сыворотке крови здоровых мужчин и мужчин с олигозооспермией// Урология. – 2017. – № 1. – С. 61–65.  
Sosnin D. Yu., Zubareva N. A., Nenasheva O. Yu. et al. Kontsentratsiya prokal'tsitonina v eyakulyate i syvorotke krovi zdorovykh muzhchin i muzhchin s oligozoospermiey [Ejaculate and serum procalcitonin levels in healthy men and men with oligoasthenozoospermia]. Urologiya. 2017; 1:61–65. doi: 10.18565/urol.2017.1.61–65
10. Slavakis A, Papadimas J. Procalcitonin: does it play a role in male reproduction? // Fertil Steril. – 2000. – Vol. 74, N. 6. – P. 1227–1228. doi: 10.1016/S0015–0282(00)01588–0
11. Черешнев В. А., Соснин Д. Ю., Зубарева Н. А. и др. Концентрация прокальцитонина в крови и энтеральном отделяемом у пациентов в раннем послеоперационном периоде // Клин. лаб. диагн. – 2014. – Т. 59, № 12. – С. 20–24.  
Chereshnev V. A., Sosnin D. Yu., Zubareva N. A. et al. Kontsentratsiya prokal'tsitonina v krovi i enteral'nom ot-delyaemom u patsientov v rannem posleoperatsionnom periode [The concentration of procalcitonin in blood and enteric exudation in patients at early post-operation period]. Klin. lab. diagn. 2014; 59(10):20–24.
12. Bassim C. W., Redman R. S., De Nucci D. J. et. al. Salivary procalcitonin and periodontitis in diabetes//J. Dent. Res. – 2008. – Vol. 87, N. 7. – P. 630–634. doi: 10.1177/154405910808700707
13. Yousefimanesh H., Robati M., Malekzadeh H. et al. Investigation of the association between salivary procalcitonin concentration and chronic periodontitis//Cell J. – 2015. – Vol. 17, N. 3. – P. 559–563. doi: 10.22074/cellj.2015.17
14. Redman R., Kerr G., Payne J. et al. Salivary and serum procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers of periodontitis in United States veterans with osteoarthritis or rheumatoid arthritis// Biotechnic & Histochemistry: Official Publication of the Biological Stain Commission. – 2016. – Vol. 91, N. 2. – P. 77–85. doi: 10.3109/10520295.2015.1082625
15. Boyer JL. Bile formation and secretion // Compr. Physiol. 2013. – Vol. 3, N3. – P. 1035–78. doi: 10.1002/cphy.c120027
16. Reshetnyak VI. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation//World J Gastroenterol. 2013. – Vol. 19, N. 42. – P. 7341–60. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7341
17. Подопригорова В. Г., Цыганкова Г. М., Фаращук Н. Ф. Особенности цитолитического синдрома у больных хроническими диффузными заболеваниями печени в зависимости от тяжести патологического процесса// Клин. лаб. диагностика. 2006. – № 1. – С. 15–18.  
Podoprigorova V. G., Tsygankova G. M., Farashchuk N. F. Osobennosti tsitoliticheskogo sindroma u bol'nykh khronicheskimi diffuznymi zabolevaniyami pecheni v zavisimosti ot tyazhesti patologicheskogo protsessa [Features of the cytolytic syndrome in patients with chronic diffuse liver diseases, depending on the severity of the pathological process]. Klin. lab. diagnostika. 2006;1:15–18.
18. Соснин Д. Ю., Зубарева Н. А. Активность каталазы и лактатдегидрогеназы желчи у пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей//Пермский мед. журнал. 2010. – Т. 27, № 4. – С. 88–94.  
Sosnin D. Yu., Zubareva N. A. Aktivnost' katalazy i lak-tatdegidrogenazy zhelchi u patsientov s zabolevaniyami pecheni i zhelchevyvodyashchikh putey [Catalase and lactate dehydrogenase activity of bile in patients with diseases of the liver and biliary tract]. Permskiy med. zhurnal. 2010;27(4):88–94.
19. Shinya S., Sasaki T., Yamashita Y. et al. Procalcitonin as a useful biomarker for determining the need to perform emergency biliary drainage in cases of acute cholangitis//J Hepatobiliary Pancreat Sci., – 2014. – Vol. 21, N. 10. – P. 777–785. doi: 10.1002/jhbp.132
20. Umefune G., Kogure H., Hamada T. et al. Procalcitonin is a useful biomarker to predict severe acute cholangitis: a single-center prospective study//J Gastroenterol. 2017. – Vol. 52, N. 6. – P. 734–745. doi: 10.1007/s00535–016–1278-x doi: 10.1007/s00535–016–1278-x