

УДК 616.63+616.154]:577.175.446-074

DOI: 10.17816/pmj36535-43

КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В МОЧЕ И КРОВИ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Д.Ю. Соснин^{1*}, О.Ю. Ненашева^{1,2}, Н.А. Зубарева¹, А.В. Ренжин³, К.Р. Галькович⁴

¹Пермский государственный медицинский университет

имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России,

²ООО «Клинико-диагностическая лаборатория «МедЛабЭкспресс», г. Пермь,

³Городская клиническая больница № 4, г. Пермь,

⁴ООО «МедГарант», г. Пермь, Россия

URINARY AND BLOOD PROCALCITONIN CONCENTRATION IN HEALTHY PERSONS

D.Yu. Sosnin^{1*}, O.Yu. Nenasheva^{1,2}, N.A. Zubareva¹, A.V. Renzhin³, K.R. Galkovich⁴

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Ltd Clinicodiagnostic laboratory «MedLabExpress», Perm,

³City Clinical Hospital № 4, Perm,

⁴Ltd «MedGarant», Perm, Russian Federation

Цель. Изучить концентрацию прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови и моче здоровых людей.

Материалы и методы. Выполнено одномоментное обсервационное исследование типа «случай – контроль». В исследование включены 32 мужчины и 37 женщин среднего возраста ($53,4 \pm 16,4$ г.) с нормальной функцией почек. Концентрацию ПКТ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ» (А 9004) («Вектор-Бест», Россия).

Результаты. Концентрация ПКТ в сыворотке крови у обследованных равнялась $0,029 \pm 0,016$ нг/мл ($M \pm SD$). Число образцов сыворотки крови с уровнем ПКТ более 0,05 нг/мл составило 5,8 % (4 из 69). Средняя концентрация ПКТ в моче в 72,59 раза превысила среднее содержание ПКТ в сыворотке крови и составила $2,12 \pm 1,832$ нг/мл ($p < 0,000001$). Коэффициент вариации результатов для мочи в 1,57 раза превысил аналогичный показатель для сыворотки крови. При сравнении результатов исследования сыворотки крови и мочи нами не обнаружено статистически значимых различий между мужчинами и женщинами. При оценке коэффициентов линейной корреляции между содержанием ПКТ в сыворотке крови и моче установлена слабая положительная зависимость ($R = 0,302782$).

Выводы. Высокая концентрация ПКТ в моче позволяет предположить, что один из путей удаления ПКТ из плазмы крови в неизменном виде – почки – посредством клубочковой фильтрации.

© Соснин Д.Ю., Ненашева О.Ю., Зубарева Н.А., Ренжин А.В., Галькович К.Р., 2019

тел. +7 (342) 233 20 37

e-mail: sosnin_dm@mail.ru

[Соснин Д.Ю. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики; Ненашева О.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики; заведующий клинико-диагностической лабораторией; Зубарева Н.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии № 1; Ренжин А.В. – врач-хирург; Галькович К.Р. – кандидат медицинских наук, врач-уролог].

Ключевые слова. Прокальцитонин, сепсис, прокальцитонин сыворотки, прокальцитонин мочи, протеом мочи, нормальные значения, метаболизм прокальцитонина.

Aim. Blood serum and urinary procalcitonin (PCT) concentration in healthy persons was studied.

Materials and methods. A single-stage observational study of “case-control” type was performed. The study included 32 men and 37 women of middle age (53.4 ± 16.4 years) with normal renal function. PTC concentration was determined with the method of solid-phase enzyme immunoassay using test-system (Procalcitonin IFA-BEST, Russia).

Results. Blood serum PCT concentration in the examined persons was 0.029 ± 0.016 ng/ml ($M \pm SD$). The number of blood serum samples with PTC level > 0.05 ng/ml was 5.8 % (4 from 69). The mean urinary PTC concentration by 72.59 times exceeded the mean blood serum PTC content and was 2.12 ± 1.832 ng/ml ($p < 0.000001$).

Coefficient of variation of results for the urine by 1.57 times exceeded the analogous index for the blood serum. When comparing the results of blood serum and urine analyses, no statistically significant differences between men and women were revealed. When estimating the coefficients of linear correlation between PTC content in the blood serum and urine, a weak positive dependence was established ($R = 0.302782$).

Conclusions. High PTC concentration in the urine permits to suppose that one of the ways of procalcitonin removal from the blood plasma is its elimination by kidneys in unchanged type by means of glomerular filtration.

Key words. Procalcitonin, sepsis, serum procalcitonin, urinary procalcitonin, urinary proteome, normal values, procalcitonin metabolism.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее значимых проектов, реализованных в последние десятилетия, стал проект расшифровки генома человека. На сегодняшний день реализуется другой не менее масштабный проект – изучение протеома человека. Параллельно с исследованием плазмы крови исследуется белковый состав и других биологических жидкостей, например мочи [3, 4, 9, 24], слезы [5, 18], слюны [6, 10, 23], эякулята [1] и т.д. [11, 12, 13]. Сравнительный анализ одного и того же белка в различных биологических жидкостях организма человека помогает точнее понять его роль и особенности обмена, а также клинико-диагностическое значение определения его концентрации [11, 14].

Прокальцитонин (ПТК) представляет собой небольшой белок, состоящий из 116 аминокислот. Исследование его сывороточной концентрации широко используется для диагностики синдрома системной вос-

палительной реакции и сепсиса [16, 19]. Однако до сих пор остается нерешенным вопрос о биологической роли и обмене этого соединения в организме человека [16, 19]. В связи с этим закономерный интерес представляют результаты исследования содержания ПКТ не только в сыворотке крови, но и в других биологических жидкостях как у здоровых лиц, так и при различных состояниях и заболеваниях [4, 6, 11–13].

Моча является одной из наиболее доступных для исследования жидкостей человеческого организма [3, 14]. Однако в доступной литературе представлено незначительное количество работ, посвященных изучению уровня ПКТ в моче. Приведены результаты исследования этого белка в моче – при воспалении легких в сочетании с бактериурией [15], а также при различных заболеваниях мочевыделительной системы [2, 7, 17, 21]. При этом в ряде исследований использовался полуколичественный метод определения концентрации ПКТ, характеризующийся

недостаточной точностью [2]. Учитывая доступность образцов мочи для изучения, в литературе представлено явно недостаточное число работ, приводящих результаты сравнительного исследования содержания ПКТ в сыворотке крови и моче. Представленные данные обосновывают интерес к проведению дальнейших исследований, в первую очередь у здоровых людей, для формирования референсных значений для мочи.

Цель исследования – изучить и сравнить концентрацию ПКТ в образцах мочи и сыворотке крови у здоровых людей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено одномоментное обсервационное исследование типа «случай – контроль». При этом соблюдены этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенные в Хельсинкской декларации

Всемирной организации здравоохранения. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ.

В исследование включено 69 обследованных, проходивших периодический профилактический осмотр, средний возраст которых составил $53,4 \pm 16,4$ г. (медиана – 54 г., интерквартильный диапазон – 38–67 лет). В группе не установлено статистически значимых различий между возрастом мужчин и женщин ($p = 0,928565$) и различий по полу (табл. 1). У всех обследованных отсутствовали жалобы. Результаты общего анализа крови и мочи укладывались в референсный диапазон нормальных значений. Концентрация креатинина и рассчитанная по его величине скорость клубочковой фильтрации [8] также находились в пределах нормальных значений.

Таблица 1

Характеристика обследованных

Обследованные	Количество	Возраст		
		$M \pm SD$	Me (25–75 % квартиль)	min–max
Мужчины	32	$53,1 \pm 14,2$	54 (40–63)	29–78
Женщины	37	$53,5 \pm 18,4$	53 (36–72)	26–79
Все	69	$53,3 \pm 16,4$	54 (38–67)	26–79
p	0,6432*	0,928565** ($U = 584,5$)		

Примечание: $M \pm SD$ – среднее значение \pm стандартное отклонение; Me; 25–75 % квартиль – медиана и интерквартильный диапазон; min–max – минимальные и максимальные результаты; * – отличие в сравнении со стандартным распределением полов (1:1) (χ^2 – квадрат); ** – различие между мужчинами и женщинами (U -критерий Манна – Уитни).

Исследовали образцы крови и мочи, полученные в утренние часы. Кровь забирали путем пункции кубитальной вены с использованием вакуумных систем забора в пробирку с активатором свертывания («Еламед», Россия). Мочу для исследования отбирали из первой утренней порции. Образцы крови и мочи отделяли от форменных элементов путем центрифугирования в течение 15 мин на центрифуге СМ-6М (ELMI, Латвия) при 3000 об/мин ($g = 2000$) не позднее чем через 2 ч после забора биологического материала.

Концентрацию ПКТ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ» (А 9004) («Вектор-Бест», Россия). Инкубацию планшетов после внесения реактивов осуществляли на автоматическом шейкере StatFax 2200 (Awareness, США) при температуре 37 °С и частоте перемешивания 500 rpm, для промывки использовали автоматический вошер StatFax 2600 (Awareness, США). Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США). При результатах, превышающих порог линейности тест-системы, выполняли повторное исследование с разведенным в 20 раз образцом биологического материала.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v.7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный диапазон (25–75% процентиля), а

также минимальное (min) и максимальное (max) значение. Массивы данных оценивали на наличие и степень выраженности выбросов. Характер распределения полученных результатов оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка (табл. 2). Учитывая отклонение распределения полученных результатов от нормального, для сравнения двух зависимых выборок брали критерий Вилкоксона, для двух независимых групп – критерий Манна – Уитни. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции (R) Спирмена. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) приняли величину уровня статистической значимости, равную 0,05 или меньше.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования ПКТ в крови и моче представлены в табл. 2. Концентрация ПКТ в сыворотке крови у обследованных колебалась в диапазоне от 0,005 до 0,078 нг/мл и составила $0,029 \pm 0,016$ нг/мл ($M \pm SD$). Практически для всех образцов значения не превышали 0,05 нг/мл; число образцов сыворотки крови с уровнем ПКТ более 0,05 нг/мл составило 5,8 % (4 из 69).

Концентрация ПКТ в моче здоровых людей по сравнению с сывороткой крови колебалась в таком же порядке (10^2 раз), но в области более высоких значений и варьировалась от 0,099 до 7,161 нг/мл (см. табл. 2). Средняя концентрация ПКТ в моче в 72,59 раза превысила среднее содержание ПКТ в сыворотке крови ($p < 0,000001$). Ме-

дианы концентрации ПКТ между биологическими жидкостями различались в 52,4 раза ($p < 0,000001$) (рис. 1). Коэффициент вариации (CV) результатов для мочи в 1,57 раза превысил аналогичный показатель для сыворотки крови (см. табл. 2).

Таблица 2

**Содержание прокальцитонина, нг/мл,
в биологических жидкостях пациентов**

Биологическая жидкость	Все обследованные ($n = 69$)	Мужчины ($n = 32$)	Женщины ($n = 37$)	p^*
Сыворотка крови	$0,029 \pm 0,016$	$0,0317 \pm 0,0177$	$0,0279 \pm 0,0152$	0,402819 ($U = 522,5$)
	0,028 (0,016–0,040)	0,032 (0,0165–0,043)	0,027 (0,016–0,038)	
	0,005–0,078	0,005–0,078	0,005–0,074	
$CV_{\text{сыворотка}}, \%$	55,2	55,8	54,5	–
W-критерий Шапиро – Уилка	0,95405 ($p = 0,01275$)	0,95792 ($p = 0,24076$)	0,95497 ($p = 0,13951$)	–
Моча	$2,12 \pm 1,832$	$1,854 \pm 1,695$	$2,350 \pm 1,937$	0,379731 ($U = 514$)
	1,415 (0,913–2,989)	1,183 (0,967–2,037)	1,730 (0,775–3,792)	
	0,099–7,161	0,149–7,161	0,099–6,933	
$CV_{\text{моча}}, \%$	86,4	91,4	82,4	–
W-критерий Шапиро – Уилка	0,85044 ($p = 0,00000$)	0,76910 ($p = 0,00001$)	0,89381 ($p = 0,00199$)	–
p^{**}	$< 0,000001$	$< 0,000001$	$< 0,000001$	–

Примечание: в числителе – среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$); в знаменателе – медиана и интерквартильный диапазон (Me ; 25–75%-ный квартиль); под дробью минимальный – максимальный результаты; * – различие между мужчинами и женщинами (U -критерий Манна – Уитни); ** – различие между сывороткой крови и мочой внутри группы (критерий Вилкоксона); CV – коэффициент вариации.

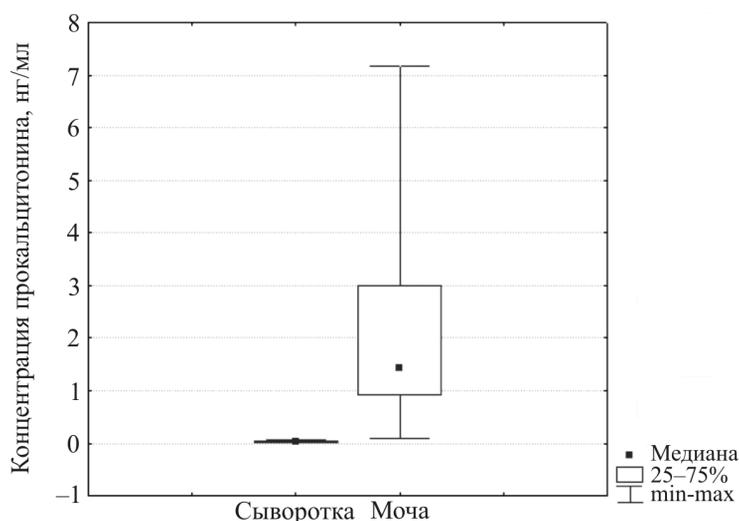


Рис. 1. Концентрация прокальцитонина, нг/мл, в сыворотке крови и моче

При сравнении результатов исследования сыворотки крови и мочи нами не обнаружено достоверных различий между мужчинами и женщинами (см. табл. 2). Границы интерквартильного диапазона содержания ПКТ в сыворотке крови у мужчин и женщин были сопоставимы; в случае анализа мочи разброс результатов

у женщин был в 2,82 раза больше диапазона у мужчин (рис. 2).

При оценке коэффициентов линейной корреляции между содержанием ПКТ в сыворотке крови и в моче установлена слабая положительная зависимость ($R = 0,302782$). Уравнение линейной регрессии, описывающее зависимость, представлено на рис. 3.

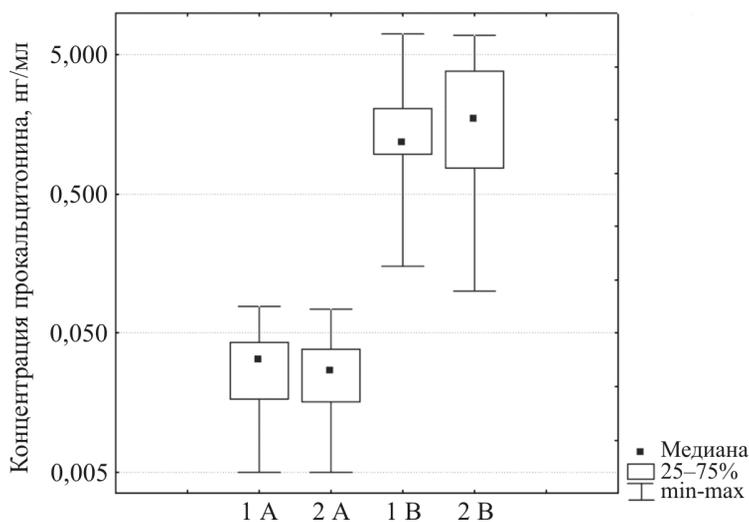


Рис. 2. Концентрация прокальцитонина в сыворотке крови (А) и моче (В) у мужчин (1) и женщин (2)

$$\text{Моча} = 1,5253 + 20,060 \cdot \text{Сыворотка}$$

$$r = ,17960$$

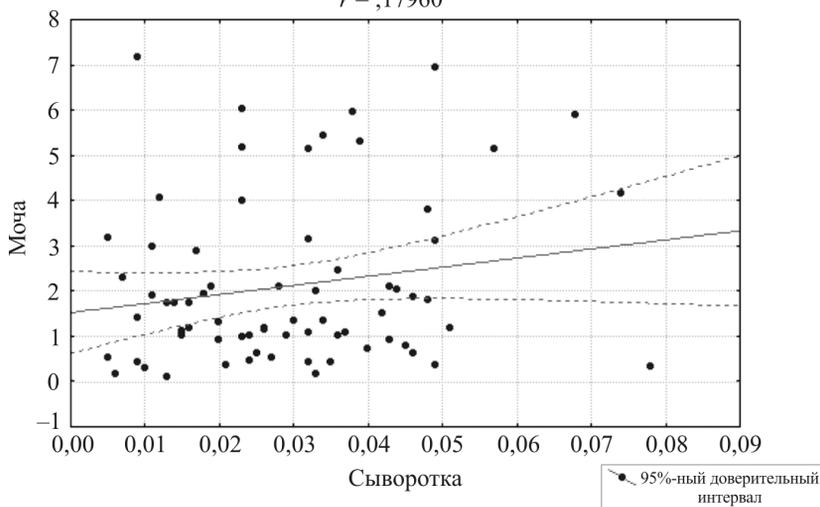


Рис. 3. Корреляционная зависимость содержания ПКТ в моче от его уровня в сыворотке крови

Полученные данные указывают на наличие достоверных различий в содержании ПКТ между сывороткой крови и мочой здоровых людей.

Сыворотка крови здоровых людей характеризовалась низкой концентрацией ПКТ, что соответствует данным литературы и нашим данным о содержании ПКТ в сыворотке крови здоровых людей, которые были получены с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» [6, 11–13, 19].

В отличие от сыворотки, моча обследованных характеризуется высокой концентрацией исследованного белка. Полученные результаты в целом соответствуют данным, приведенным в литературе для здоровых лиц [2, 7, 15, 17, 21]. Различия могут объясняться использованными тест-системами различных производителей, контингентом обследованных, а также особенностями состава мочи, поскольку моча – биологическая жидкость, характеризующаяся изменчивым составом, зависящим от множества факторов.

Известно, что у здорового человека концентрация любого соединения в моче зависит от соотношения интенсивности трех процессов: клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорции и канальцевой секреции [2, 14, 21]. Учитывая малую молекулярную массу ПКТ (около 13 кДа), наиболее вероятна его свободная фильтрация в клубочках нефрона. Данный факт можно предположить исходя из близости молекулярной массы этого белка и цистатина С – белка, имеющего молекулярный вес 13,4 кДа, для которого доказана свободная фильтра-

ция в почках и высокая концентрация в конечной моче.

Полученные данные позволяют предположить, что одним из факторов, от которого зависит концентрация ПКТ в сыворотке крови, является функция почек, в частности скорость клубочковой фильтрации. На это указывают более высокие значения ПКТ у пациентов с хронической почечной недостаточностью и снижение скорости элиминации ПКТ их плазмы крови у пациентов при снижении клубочковой фильтрации [20, 21]. При этом следует указать, что в исследованиях, выполненных у пациентов с высокой концентрацией ПКТ в сыворотке крови и различной степенью снижения клубочковой фильтрации, продемонстрирована слабая корреляционная связь ($R = -0,36$, $p = 0,004$), что, по мнению авторов, указывает на присутствие других механизмов элиминации ПКТ из плазмы крови у этих больных [21].

Результаты выполненного исследования указывают на то, что концентрация ПКТ в моче здоровых людей значительно превосходит содержание этого белка в сыворотке крови. Это позволяет предположить, что один из путей удаления ПКТ в неизменном виде посредством клубочковой фильтрации из плазмы крови – почки. На основе собственных результатов и данных литературы можно говорить о необходимости проведения дальнейших исследований для уточнения механизмов элиминации этого белка с мочой, а также уточнения возможного клинико-диагностического значения его определения в данной биологической жидкости.

ВЫВОДЫ

1. Концентрация ПКТ в моче здоровых людей в десятки раз превышает его концентрацию в сыворотке крови.

2. Отсутствуют различия между содержанием ПКТ в моче мужчин и женщин.

3. Вероятным механизмом высокой концентрации ПКТ в моче в сравнении с сывороткой крови является фильтрация этого белка в клубочках почек и ограниченный катаболизм в канальцах нефрона.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Галькович К.Р., Соснин Д.Ю., Кривцов А.В.* Выявление маркерной роли прокальцитонина и интерлейкина-4 при нарушениях сперматогенеза. Сб. науч. тр. VIII ежегодн. конгр. урологов Сибири с междунар. участием. Томск: Аграф-пресс 2019; 29–30.

2. *Зайкова Н.М., Длин В.В., Синицына Л.* Прокальцитонин в моче как маркер тяжести повреждения почечной ткани у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Нефрология 2012; 4: 69–74.

3. *Захарова Н.Б., Пастушкова Л.Х., Ларина И.М., Каширина Д.Н., Лях Р.Н., Попков В.М.* Значение протеомного состава мочи при заболеваниях мочевыводящих путей (обзор литературы). Экспериментальная и клиническая урология 2017; 1: 22–29.

4. *Карзакова Л.М., Кудряшов С.И., Шестипалова М.В., Леонтьев Е.В.* Определение уровней цитокинов в моче в клинической практике. Клиническая лабораторная диагностика 2019; 64 (5): 287–293.

5. *Колесов С.А., Коркоташвили Л.В.* Протеом слюны и его диагностические воз-

можности. Клиническая лабораторная диагностика 2015; 60 (5): 54–58.

6. *Конькова А.Ю., Соснин Д.Ю., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В.* Исследование прокальцитонина в слезной жидкости и сыворотке крови при увеитах. Клиническая лабораторная диагностика 2015; 60 (10): 21–25.

7. *Морозова Д.А., Варахсин Н.А., Захарова Н.Б. Офицеров В.И., Морозова О.Л., Лакомова Д.Ю.* Исследование ряда биомаркеров в моче и сыворотке крови детей в динамике лечения хронического пиелонефрита. Новости «Вектор-Бест» 2012; 4 (66): С. 9–13.

8. *Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М.* Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. Нефрология 2012; 16(1): 89–115.

9. *Соснин Д.А., Островский О.В., Веровский В.Е.* Лабораторные показатели повреждения почек при неполной обструктивной уропатии, вызванной доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Лабораторная служба 2017; 6 (3): 198–205.

10. *Соснин Д.Ю., Гилева О.С., Сивак Е.Ю., Даурова Ф.Ю., Гибадуллина Н.В., Коротин С.В.* Протеом смешанной слюны в норме и при воспалении пародонта. Материалы науч.-практ. конф. в рамках V Рос. конгр. лабораторной медицины. М. 2019; 38.

11. *Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А., Ненашева О.Ю., Попова Н.Н.* Концентрация прокальцитонина в сыворотке крови и перитонеальном экссудате после операций на

брюшной полости. Лабораторная служба 2018; 7 (2): 28–33.

12. *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.

13. *Черешнев В.А., Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А., Ненашева О.Ю., Аксенова В.М., Артемчик С.В.* Концентрация прокальцитонина в крови и энтеральном отделяемом у пациентов в раннем послеоперационном периоде. Клиническая лабораторная диагностика 2014; 12: 20–24.

14. *Эмануэль В.Л., Ланда С.Б., Эмануэль Ю.В., Измайлов М.Р.* Патофизиологическая интерпретация биофизической модуляции патохимических форм основного протеома мочи при уролитиазе. Лабораторная служба 2017; 6 (2): 21–27.

15. *Chiappini F., Matita M.C., De Sole P., Fresu R., Frigieri L., Fusco L., Pagliari G.* Urinary procalcitonin associated with a microbiologically diagnosed pneumonitis: preliminary result. Critical Care 1998; 2 (1): P038.

16. *Davies J.* Procalcitonin. J Clin Pathol 2015; 68 (9): 675–679.

17. *Guinta F., Forfori F., Seri G.* Patent US 2013/0084650 A1 Pub. Date: Apr. 4, 2013.

18. *Hagan S., Martin E., Enriquez-de-Salamanca A.* Tear fluid biomarkers in ocular

and systemic disease: potential use for predictive, preventive and personalized medicine. EMPA J 2016; 7: 15.

19. *Liu H.H., Guo J.B., Geng Y., Su L.* Procalcitonin: present and future. Ir J Med Sci 2015; 184(3): 597–605.

20. *Lu X.L., Xiao Z.H., Yang M.Y., Zbu Y.M.* Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 2013; 28(1): 122–129.

21. *Meisner M., Lobs T., Huettemann E., Schmidt J., Hueller M., Reinbart K.* The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. Eur J Anaesthesiol 2001; 18 (2): 79–87.

22. *Steinbach G., Bölke E., Grünert A., Störck M., Orth K.* Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. Wien Klin Wochenschr 2004; 116 (24): 849–853.

23. *Zang A., Sun H., Wang P., Wang X.* Salivary proteomics in biomedical research. Clin Chim Acta 2013; 415: 261–265.

24. *Zou L., Sun W.* Human urine proteome: a powerful source for clinical research. Adv Exp Med Biol 2015; 845: 31–42.

Материал поступил в редакцию 27.07.2019