

РОЛЬ БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ У ДІАГНОСТИЦІ ГНІЙНО— СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

І. В. Хомяк, В. І. Ротар, О. В. Ротар, М. Ф. Назарчук, Г. Г. Петровський, І. І. Чермак

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ,
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці,
5—та міська клінічна лікарня, м. Мінськ, Республіка Білорусь

ROLE OF BIOLOGICAL MARKERS IN DIAGNOSIS OF PURULENT—SEPTIC COMPLICATIONS OF AN ACUTE NECROTIC PANCREATITIS

I. V. Khomyak, V. I. Rotar, O. V. Rotar, M. F. Nazarchuk, G. G. Petrovskyi, I. I. Chermak

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv,
Bukovina State Medical University, Chernivtsi,
The 5—th Municipal Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

Гострий некротичний панкреатит (ГНП) — хірургічне захворювання, в основі якого лежить первинний асептичний некроз тканини підшлункової залози (ПЗ), що супроводжується формуванням синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) як за асептичного, так і інфікованого некрозу. В останні роки відзначають суттєве збільшення кількості хворих з інфікованими формами ГНП і ГСУ, при цьому летальність становить 17 — 70% [1]. Рання діагностика ГСУ має вирішальне значення для вибору оптимальної хірургічної тактики: доведене інфікування вогнищ некрозу ПЗ вважають абсолютним показанням до хірургічного втручання, оскільки летальність без такого лікування наближається до 100% [2]. Поряд з цим, при ГСУ відсутні специфічні симптоми і клінічні ознаки, що дозволяють відрізнити стерильний панкреонекроз від інфікованого. Наявність газу у вогнищі некрозу ПЗ за даними КТ майже з 100% специфічністю свідчить про наявність інфікованого панкреонекрозу, проте, у деяких ситуаціях присутність газу є ознакою зв'язку вогнища некрозу з травним каналом [3]. Бактеріологічне дослідження матеріалу, отриманого при тонкогोलкової пункції (аспірації) вогнища некрозу, що вважають "золотим стандартом" діагностики, потребує багато часу, при цьому майже у 33% пацієнтів ре-

Реферат

Проведене обстеження й лікування 70 хворих на гострий некротичний панкреатит (ГНП). У хворих визначали вміст у плазмі крові пресепсину (ПСП), прокальцитоніну (ПКТ), С—реактивного протеїну (СРП) та інтерлейкіну—6 (ІЛ—6), проводили бактеріологічні дослідження, контрастно—підсилену комп'ютерну томографію (КТ). Позитивні результати бактеріологічного дослідження відзначені у 43 пацієнтів. Рівень ПСП і ПКТ у хворих з гнійно—септичними ускладненнями (ГСУ) у 3 — 4 рази перевищував такий за стерильного панкреонекрозу. Підвищення рівня ПСП понад 632 пг/мл дозволяло з високою чутливістю і специфічністю підтвердити наявність як локальної, так і системної інфекції, це перевищувало діагностичні можливості визначення вмісту ПКТ. Високий рівень ІЛ—6 і СРП характерний для синдрому системної запальної відповіді як інфекційного, так і неінфекційного походження.

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит; інфекція; пресепсин; прокальцитонін; С—реактивний протеїн.

Abstract

Examination and treatment of 70 patients, suffering an acute necrotic pancreatitis, was conducted. Content of presepsin, procalcitonin, C—reactive protein and interleukin—6 (IL—6) in the patients' blood plasma was determined, and bacteriological investigations, contrast—enhanced CT were conducted as well. Positive results of bacteriological investigations were noted in 43 patients. Level of presepsin and procalcitonin in patients, suffering purulent—septic complications, in 3 — 4 times exceeded such in a sterile pancreonecrosis. Presersin level, exceeding over 632 pg/ml, have permitted to confirm the presence of local and systemic infection with high specificity and sensitivity, and this have exceeded diagnostic possibilities of the procalcitonin content determination. High level of IL—6 and C—reactive protein is characteristic for the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) of infective and noninfective origin.

Keywords: acute necrotic pancreatitis; infection; presepsin; procalcitonin; C—reactive protein.

зультати негативні [4]. Для диференційної діагностики ССЗВ і абдомінального сепсису (АС) на сучасному етапі використовують визначення рівня серологічних маркерів запалення ПКТ, ІЛ—6, СРП, в останні роки — перспективного серологічного маркера інфікування ПСП.

Мета дослідження: вивчити діагностичне значення рівня серо-

логічних маркерів запалення у ранньому виявленні ГСУ у пацієнтів при ГНП.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене проспективне, нерандомізоване, когортне дослідження. Обстежені 70 хворих на ГНП, яких лікували у відділенні реанімації та

інтенсивної терапії, з них жінок — 22, чоловіків — 48, вік хворих від 18 до 76 років, у середньому ($44 \pm 3,8$) року. Діагноз ГНП встановлювали на основі аналізу даних анамнезу, клінічних проявів, результатів лабораторних (активність амілази в крові і сечі) та інструментальних (ультразвукового дослідження, контрастно—підсиленої КТ) методів. Тяжкість ГНП оцінювали за шкалою APACHE II. Критеріями відбору хворих були наявність двох і більше ознак ССЗВ, транзиторна і/або постійна органна недостатність. ПСП визначали методом хемілюмінесценції, використовуючи імунні тест—системи Pathfast—Presepsin, Mitsubishi Chemical Medicine Co. (Японія); ПКТ, СРП та ІЛ—6 — імуноферментним методом за допомогою наборів "Вектор—Бест" (Росія). Для бактеріологічного дослідження матеріал забирали під час операції, з дренажних трубок, рани, при пункції або дренажуванні, а також кров, сечу, секрет бронхів. Пацієнти розподілені на групи залежно від наявності ССЗВ, локальної інфекції, сепсису та тяжкого сепсису. Статистичний аналіз проведений з використанням t—критерію Ст'юдента для оцінки безперервних величин та U Манна—Уїтні—Вілкоксона — для категоризованих показників. Для визначення специфічності та чутливості біологічних маркерів щодо прогнозування інфекційних ускладнень використовували ROC—аналіз з обчисленням площі, обмеженої ROC—кривою (AUC).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У практично здорових осіб (контрольна група) концентрація ПСП у

плазмі крові становила від 98 до 218 пг/мл, у середньому (184 ± 16) пг/мл; ПКТ — від 0,15 до 0,48 нг/мл, у середньому ($0,44 \pm 0,07$) нг/мл; ІЛ—6 — ($5,6 \pm 0,89$) пг/мл, СРП — ($7,4 \pm 0,63$) мг/л. У пацієнтів при ГНП без інфекції (стерильний панкреонекроз — СПН), проте, з клінічними і лабораторними ознаками ССЗВ, концентрація ПСП недостоєрно підвищувалася до (332 ± 38) пг/мл, на 78% ($p > 0,05$) перевищувала референтні значення у здорових осіб. Концентрація ПКТ у 14 хворих була менше 0,5 нг/мл, у 7, госпіталізованих у тяжкому стані з ознаками органної недостатності, особливо ниркової, перевищувала 1 нг/мл і становила від 1,2 до 2,05 нг/мл, у середньому ($1,26 \pm 0,19$) нг/мл. Зменшення швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів за ниркової недостатності супроводжувалося накопиченням молекул ПКТ в плазмі крові [5], що необхідно мати на увазі при інтерпретації отриманих результатів. Поряд з цим, у хворих при СПН вірогідно ($p < 0,001$) збільшувалася концентрація ІЛ—6 — від ($7,4 \pm 0,63$) до (121 ± 11) пг/мл і СРП — від ($5,6 \pm 0,89$) до ($207,5 \pm 29$) мг/л, тобто, медіатора і білка гострої фази запалення як швидка, рання і неспецифічна відповідь на асептичне запалення тканини ПЗ. За даними бактеріологічного дослідження патогенні мікроорганізми виявлені у 15 хворих з локальною інфекцією, у 28 — з сепсисом і тяжким сепсисом. З крові, біологічних середовищ і скупчень рідини у пацієнтів при ГНП виділені як грамнегативні (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Acinetobacter spp.*), так і грампозитивні (*S. aureus*, *S. epidermidis*), збудники, а також гриби роду

Candida. Концентрація ПСП, ПКТ і ІЛ—6 значно вища у хворих за наявності ГСУ, ніж у пацієнтів за СПН та у здорових осіб (див. таблицю). Наявність інфекції і виникнення ГСУ супроводжувалися значним вірогідним ($p < 0,01$) підвищенням рівня ПСП до ($496 - 5004$) пг/мл, у середньому — до (1244 ± 168) пг/мл, ПКТ — до 2,13 — 14,44 нг/мл, у середньому до ($4,47 \pm 0,67$) нг/мл; ІЛ—6 до 205 — 1284 нг/мл до (367 ± 86) пг/мл до, що у 3—4 рази більше, ніж у пацієнтів без інфекції. Концентрація СРП збільшувалася до (336 ± 85) мг/л, що на 61,5% перевищувало цей показник у пацієнтів при СПН.

На ранніх стадіях інфекції, поки вона була локальною, спостерігали незначне підвищення рівня ПКТ — від ($1,26 \pm 0,19$) до ($2,08 \pm 0,56$) нг/мл, ІЛ—6 — від (121 ± 27) до (203 ± 90) пг/мл, СРП — від (206 ± 31) до (208 ± 97) мг/л, тобто, їх рівень не дозволяв підтвердити наявність інфекції і встановити діагноз сепсису, що підтверджують дані ROC—аналізу. AUC ROC для ПКТ становила $0,665 \pm 0,10$, для ІЛ—6 — $0,496 \pm 0,11$, для СРП — $0,607 \pm 0,12$. Поряд з цим, у пацієнтів з локальними інфекційними ускладненнями рівень ПСП був удвічі вищий, ніж при СПН ($p < 0,02$), значення AUC ROC становило $0,927 \pm 0,002$, що з високою вірогідністю ($p < 0,0001$) дало можливість підтвердити інфекційний характер ССЗВ.

Концентрація маркерів запалення прогресивно збільшувалася у пацієнтів при сепсисі і тяжкому сепсисі: ПСП — у середньому до (2668 ± 583) пг/мл, ПКТ — до ($7,25 \pm 2,15$) нг/мл, ІЛ—6 — до (525 ± 154) пг/мл, СРП — до (420 ± 179) мг/л. При ROC—аналізі виявлена чітка залеж-

Розподіл хворих ГНП за концентрацією серологічних маркерів запалення

Групи обстежених	Величина показника ($\bar{x} \pm m$)			
	ПСП, пг/мл	ПКТ, нг/мл	СРП, мг/л	ІЛ—6, пг/мл
Практично здорові особи (n=10)	184 ± 16	0,44 ± 0,07	5,6 ± 0,89	7,4 ± 0,63
Пацієнти з ССЗВ без інфекції (n=21)	332 ± 38	1,26 ± 0,19	206 ± 31	121 ± 27
Пацієнти з інфікованим панкреонекрозом (n=49)	1244 ± 168*	4,47 ± 0,69*	336 ± 85	367 ± 86*
Пацієнти з локальною інфекцією (n=15)	677 ± 30*	2,08 ± 0,56	208 ± 97	203 ± 90
Хворі з сепсисом (n=22)	988 ± 47*	5,05 ± 0,92*	420 ± 179	415 ± 180*
Хворі з тяжким сепсисом (n=12)	2668 ± 583*	7,25 ± 2,15*	392 ± 102	525 ± 154*

Примітка. * - різниця показників достовірна у порівнянні з такою у пацієнтів при ССЗВ без інфікування вогнища панкреонекрозу ($p < 0,05$).

ність концентрації маркерів запалення в крові від наявності і тяжкості інфекційних ускладнень у хворих на ГНП за наявності сепсису: AUC ROC для ПСП становила $0,956 \pm 0,007$ (СІ $0,883-0,972$, $p < 0,0001$) і була більша, ніж для ПКТ — $0,840 \pm 0,048$ (СІ $0,745-0,935$, $p < 0,0001$). Величина AUC ROC як для ПСП, так і ПКТ дозволяє з високою вірогідністю ($p < 0,0001$) діагностувати інфекційні ускладнення при ГНП. Поряд з цим, клінічна чутливість і специфічність визначення ПСП була вища, ніж ПКТ. За даними дослідження, граничним рівнем, що свідчив про інфікування патологічних вогнищ при ГНП, вважали рівень ПСП 632 пг/мл (чутливість — 92,11%, специфічність — 96,86%), ПКТ — 1,76 нг/мл (чутливість — 75,1%, специфічність — 71,43%). Більш низька специфічність ПКТ до інфекції зумовлена тим, що його синтез стимулюють не тільки мікробні тіла, а й їх ендотоксини, а також індуктори гострої фази запалення (ТНФ— α , ІЛ—6) [6]. Крім того, неспецифічне (хибнопозитивне) щодо виявлення інфекції підвищення рівня ПКТ у плазмі крові спостерігали при масивному некрозі тканин (опік, трав-

ма, операції, СПН), деяких злоякісних пухлинах та захворюваннях крові [7]. Період напівжиття ПКТ у крові становить понад 36 год. Рівень ІЛ—6 і СРП у плазмі крові підвищувався як за стерильного, так і інфікованого панкреонекрозу (ІПН): AUC ROC для ІЛ—6 становила $0,763 \pm 0,63$ (СІ $0,639-0,887$, $p < 0,06$), СРП — $0,592 \pm 9,82$ (СІ $0,432-0,821$, $p < 0,17$), що вірогідно ($p < 0,05$) менше, ніж ПСП і ПКТ. Крім того, щодо прогнозування інфекції специфічність ІЛ—6 і СРП була низькою. За пограничного рівня ІЛ—6 96,5 пг/мл чутливість становила 66,67%, специфічність — 52,63%; СРП 168 мг/л — чутливість 82,86%, специфічність — 50%. На відміну від ПКТ, рівень ІЛ—6, СРП, ПСП підвищувався тільки за наявності живих мікроорганізмів в організмі хворого та їх фагоцитозу, і є специфічним маркером інфекції [8]. ПСП утворюється шляхом ферментного розщеплення циркулюючого розчинного рецептора CD 14 протеазами при фагоцитозі мікроорганізмів у ранній фазі запалення, ще до підвищення рівня ІЛ—6, появи клінічних і лабораторних ознак ССЗВ [9, 10]. При цьому період напіввиведення ПСП з плаз-

ми крові становить від 30 хв до 4 год [11].

ВИСНОВКИ

1. Визначення рівня ПСП і ПКТ у плазмі крові дозволяє з високою чутливістю і клінічною специфічністю підтвердити наявність як локальної, так і системної інфекції при ГНП. Граничним рівнем, що свідчить про інфікування патологічних вогнищ, є рівень ПСП понад 632 пг/мл (чутливість — 92,11%, специфічність — 96,86%, $p < 0,01$), ПКТ — понад 1,76 нг/мл (чутливість — 75,1%, специфічність — 71,43%, $p < 0,05$).

2. Аналіз ROC—кривих показав високу ефективність визначення рівня ПСП у порівнянні з ПКТ для ранньої діагностики інфекційних ускладнень ГНП: AUC ROC для ПСП становила $0,956 \pm 0,007$ (СІ $0,883-0,972$, $p < 0,0001$) і більша, ніж для ПКТ — $0,813 \pm 0,052$ (СІ $0,711-0,915$, $p < 0,0001$).

3. Високий рівень ІЛ—6 і СРП характерний для ССЗВ як інфекційного, так і неінфекційного походження. Визначення рівня СРП та ІЛ—6 у динаміці дає можливість оцінювати тяжкість стану та ефективність лікування хворих з приводу ГНП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by International Consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut*. — 2013. — Vol. 62. — P. 102 — 111.
2. Phillip V. Early phase of acute pancreatitis: assessment and management / V. Phillip, J. M. Steiner, A. Algul // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* — 2014. — Vol. 5. — P. 158 — 164.
3. Banks P. A. PRO: Computerized tomographic fine needle aspiration (GT—FNA) is valuable in the management of infected pancreatitis necrosis / P. A. Banks // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 2371 — 2372.
4. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A. Cumar, D. Roberts, K. E. Wood [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 34. — P. 1589 — 1596.
5. Decisional procalcitonin thresholds are not adapted to elderly patients admitted to the emergency room / C. Chenevier—Gobeaux, E. Trabattoni, M. Roelens [et al.] // *Biomarkers.* — 2012. — Vol. 17. — P. 477 — 481.
6. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis / K. T. Whang, S. D. Vath, J. T. White [et al.] // *Shock.* — 2000. — Vol. 14. — P. 73 — 78.
7. Non—infectious causes of elevated procalcitonin and C—reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders / H. I. Dornbusch, V. Strenger, P. Sonitz [et al.] / *Support. Care Cancer.* — 2008. — Vol. 16. — P. 1035 — 1040.
8. Usefulness of presepsin (sCD14—ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome / T. Shozushima, G. Takahashi, N. Matsumoto [et al.] // *J. Inf. Chemother.* — 2011. — Vol. 17. — P. 764 — 769.
9. Fukui Y. Clinical performance of a point—of—care assay for measurement of presepsin in patients with bacteremia / Y. Fukui, Y. Okamura // *Crit. Care.* — 2013. — Vol. 17. — P. 58.
10. Diagnostic value and prognostic evaluation of presepsin for sepsis in an emergency department / B. Liu, Y. X. Chen, Q. Yin [et al.] // *Ibid.* — P. 244.
11. Presepsin as powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study / S. Endo, Y. Susuki, G. Takahashi [et al.] // *J. Inf. Chemother.* — 2013. — Vol. 18. — P. 891 — 897.

