

DOI: 10.21802/artm.2020.2.14.65.

УДК 616.37-002-002.4-079-08

ПРОКАЛЬЦИТОНІН: ЛАБОРАТОРНО-ДІАГНОСТИЧНИЙ МАРКЕР ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУО.В. Ротар¹, І.В. Хомяк², Р.І. Сидорчук¹, В.І. Ротар¹, Р.П. Кнут¹

¹ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра загальної хірургії, м. Чернівці, Україна,
ORCID ID: 0000-0002-9434-0377,
ORCID ID: 0000-0002-3603-3432,
ORCID ID: 0000-0002-3467-0024,
ORCID ID: 0000-0002-3563-5458;

²ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова», відділ хірургії підшлункової залози, лапароскопічної та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток, м. Київ, Україна,
ORCID ID: 0000-0002-3299-7840,
e-mail: oleksandr.rotar@gmail.com

Резюме. Мета. Провести оцінку ефективності прокальцитоніну для діагностики та прогнозування ускладнень гострого некротичного панкреатиту.

Матеріал і методи. Проведено проспективне когортне дослідження 151 хворого на гострий некротичний панкреатит, яких лікували в одному відділенні інтенсивної терапії протягом 2013-2019. Проводили клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. У всіх пацієнтів перед проведенням інтервенційного лікування визначали вміст прокальцитоніну в плазмі крові. Для підтвердження розвитку гнійно-септичних ускладнень проводили посів крові та бактеріологічне дослідження вмісту некротичних скупчень. Для визначення специфічності та чутливості прокальцитоніну щодо прогнозування розвитку та діагностики інфекційних ускладнень використовували ROC-аналіз з розрахунком площі, обмеженою ROC-кривою.

Результати дослідження та їх обговорення. Інфікування некротичних тканин діагностували у 89 (55,6 %) із 151 пацієнтів: зокрема, локальні гнійні ускладнення – у 27, сепсис – у 33, септичний шок – у 29 випадках. У 62 осіб із стерильними некротичними скупченнями концентрація прокальцитоніну перевищувала показники здорових осіб і становила в середньому $1,34 \pm 0,19$ нг/мл ($p > 0,05$). Розвиток гнійно-септичних ускладнень супроводжувався підвищенням концентрації прокальцитоніну до $4,47 \pm 0,67$ нг/мл ($p < 0,01$): у хворих із сепсисом до $5,05 \pm 0,92$ нг/мл і септичним шоком – до $7,25 \pm 2,15$ нг/мл.

Висновки. Рівень прокальцитоніну більше $1,84$ нг/мл у плазмі крові хворих на гострий некротичний панкреатит дозволяє з високою чутливістю і клінічною специфічністю діагностувати розвиток гнійно-септичних ускладнень. Ступінь підвищення прокальцитоніну в плазмі крові корелює з тяжкістю стану пацієнтів і прогнозом захворювання, рівень вище $4,0$ нг/мл є прогностично несприятливим щодо виживання і відповідає 16 балам за шкалою APACHE II (чутливість 72,24 %, специфічність 78,12 %).

Ключові слова: гострий панкреатит, інфекційні ускладнення, прокальцитонін.

Вступ. Гострий панкреатит є одним із найбільш тяжких та небезпечних захворювань органів черевної порожнини і за складністю діагностики та лікування займає провідне місце у невідкладній абдомінальній хірургії [1-2]. За останні роки кількість хворих на гострий панкреатит невідомо зростає в усьому світі. Показник захворюваності на гострий панкреатит в Україні становить 60-70 випадків, у країнах Європи від 46 до 100, а в США – від 111 до 127 випадків на 100 000 населення і не має тенденції до принципового зниження [1, 3]. Незважаючи на прогрес, якого досягли за останні десятиріччя в діагностиці, консервативному і хірургічному лікуванні, летальність при гострому некротичному панкреатиті залишається досить високою і сягає від 9 до 36 %, а в

разі розвитку гнійно-септичних ускладнень становить 27–85 % [4].

Обґрунтування дослідження. Оскільки бактеріальна інфекція впливає на прогноз і лікування пацієнтів з панкреонекрозом, діагноз має бути виставлений як можна раніше, щоб забезпечити своєчасне ефективне лікування. Наявні на сьогоднішній день методи ранньої діагностики інфікування патологічних вогнищ ГНП залишаються недостатньо ефективними. Клінічні і лабораторні показники системної запальної відповіді (ССЗВ) неспецифічні і не чутливі для сепсису, а наявність газу всередині панкреатичного некрозу на комп'ютерній томографії (КТ) в окремих випадках вказує на наявність зв'язку з травним каналом [4]. Низькою виявилася й діагностична цінність біохімічних маркерів запалення. Так, рівень С-

реактивного білка, який є загальноновизнаним біохімічним стандартом у виявленні панкреатичного некрозу, не корелював із наявністю інфікованого панкреонекрозу [5]. Концентрація інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) дозволяла вірогідно прогнозувати тяжкість перебігу ГНП, однак статистично не відрізнялась у пацієнтів із гнійно-септичними ускладненнями та стерильним панкреонекрозом [6]. В останні роки для диференціальної діагностики ССЗВ і сепсису в пацієнтів із гострою хірургічною патологією запропоновано використовувати прокальцитонін (ПКТ) [7], який синтезується переважно при інфекційних запальних процесах у різних органах (печінці, легенях, нирках, м'язах) [8–9] і надходить в кровообіг.

Мета. Провести оцінку ефективності ПКТ для ранньої діагностики інфекційних ускладнень ГНП, тяжкості стану хворих і перебігу захворювання.

Матеріали і методи. Обстежено 151 хворого на ГНП віком від 18 до 78 років (46±3,4 роки). Діагноз ГНП встановлювали у разі виявлення не менше трьох ознак (характерний абдомінальний біль, підвищення рівня сироваткової амілази понад три рази до верхньої межі норми, виявлення характерних ознак панкреатиту за даними УЗД та КТ). Оцінку поширеності некротичного ураження проводили згідно з індексом Balthazar, органну недостатність (ОН) дихальної, серцево-судинної та ниркової систем встановлювали за модифікованою шкалою Маршалла [10–11]. Бактеріологічне дослідження проводили у всіх хворих. ПКТ визначали імуноферментним методом з використанням наборів Вектор-Бест-Україна. Порівняння середніх значень проводили з використанням t-критерію Стюдента або U-критерію

Манна Уїтні, залежно від характеру змінних. Для визначення специфічності та чутливості ПКТ щодо діагностики інфекційних ускладнень, оцінки тяжкості панкреатиту використовували ROC-аналіз з розрахунком площі, обмеженою ROC-кривою.

Результати дослідження. За рекомендаціями робочої групи по класифікації ГНП (Атланта 2012) [10], оцінювали стан 101 хворого з транзиторною органною недостатністю (ТОН) як помірний ГНП, у 50 із постійною органною недостатністю (ПОН) – тяжкого ступеня. У терміни до 4 тижня від початку ГНП оперовано 74 пацієнти, позитивний бактеріальний ріст отримано в 41 (55,7 %) випадку. Кількість пацієнтів з ОН після операції збільшилася вдвічі ($p<0,05$), у 12 (37,5 %) осіб після операції були виявлені нові випадки ОН, у 16 (18 %) пацієнтів розвинулася мультиорганна недостатність (МОН). Вторинне інфікування патологічних вогнищ відмічали в 43 (57,9 %) оперованих хворих, у 10 (9,72 %) випадках з ознаками генералізації і розвитку сепсису. Після 4 тижня від початку захворювання виконали операції у 41 (27,7 %) пацієнта із відмежованими вогнищами панкреатичного некрозу: вторинне інфікування патологічних вогнищ відмічали в 6 (18,6 %), нові випадки ОН у 5 (15,6 %) і розвиток МОН – у 3 (9,37 %) випадках. За результатами бактеріологічного дослідження, інфікування некротичних тканин діагностували у 89 (55,6 %) із 151 хворого на ГНП із ССЗВ: зокрема, локальні гнійні ускладнення – в 27, сепсис – у 33, септичний шок – у 29 пацієнтів. У 62 хворих на ГНП із ССЗВ інфекції не виявили (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст прокальцитоніну в плазмі крові хворих на гострий некротичний панкреатит ($M\pm m$)

Групи хворих	ПКТ, нг/мл	АРАСНЕ II, бали	ТОН/ПОН	Летальність, n (%)
Практично здорові особи, n=10	0,27±0,07	0	0	0
Пацієнти із ССЗВ без інфекції, n=62	1,34±0,19	4±1	11/7	7 (11,3)
Локальні гнійні ускладнення, n=27	2,08±0,56	6±0,7	17/0	0
Сепсис, n=33	5,05±0,92*	12±1*	33/11	6 (18)
Септичний шок, n=29	7,25±2,15*	23±2*	29/29	18 (62)
Вижили, n=120	4,93±0,56	13±1	59/16	-
Померли, n=31	8,44±0,76 [‡]	24±2 [‡]	31/31	-

Примітка: ПКТ – прокальцитонін; ССЗВ – синдром системної запальної відповіді; ТОН – транзиторна органна недостатність; ПОН – постійна органна недостатність.

* - $p<0,05$, порівнюючи з показниками пацієнтів із ССЗВ без інфекції

Наявність інфекції і розвиток гнійно-септичних ускладнень супроводжувалися значним і вірогідним ($p<0,01$) підвищенням концентрації ПКТ у середньому до 4,47±0,67 нг/мл (2,13 – 14,44 нг/мл), що в три–чотири рази вище показників пацієнтів з ССЗВ без інфекційних ускладнень, тобто із стерильним панкреонекрозом.

Обговорення результатів. Референтний рівень ПКТ у здорових осіб становив у середньому 0,27±0,07 нг/мл. У пацієнтів із ССЗВ без інфекції (див. табл.) концентрація ПКТ не вірогідно ($p>0,05$) перевищувала показники здорових осіб і становила в середньому 1,34±0,19 нг/мл. Здебільшого, у 39 осіб із стерильним ГНП, рівень ПКТ знаходився в межах 0,37–0,67 нг/мл, підвищувався до 0,98±0,32 нг/мл при

поширеному ураженні (>50 %) і до $1,24 \pm 0,12$ нг/мл ($0,96-2,05$) – у 10 хворих, що надходили на лікування у стані панкреатогенного шоку. Померли 7 пацієнтів, летальність становила 11,3 %. Концентрація ПКТ може підвищуватися також при тепловому шоку одночасно з інтерлейкіном ІЛ-6, у деяких гематологічних пацієнтів «за несептичним шляхом» [7]. Основним стимулятором надходження ПКТ у кров є бактерії і їх ендотоксини, а також прозапальні цитокини [8]. У хворих із стерильним ГНП, оперованих у ранні терміни (до 4 тижнів), не відмічали підвищення ПКТ вище $1,75$ нг/мл навіть при великих хірургічних втручаннях. У пацієнтів із локальними гнійними ускладненнями без системних проявів, порівнюючи з показниками стерильного ГНП, відмічали підвищення ПКТ у середньому до $2,08 \pm 0,56$ нг/мл. Рівні ПКТ від $0,3$ до $1,5$ мкг/мл, за даними [9] знаходяться в «сірій зоні», що потребує повторного визначення ПКТ. Водночас стан пацієнтів цієї групи оцінювали як середньої тяжкості, ТОН, що визначали у 17 осіб. У хворих на сепсис відмічали вірогідне ($p < 0,01$) підвищення рівня ПКТ в плазмі крові до $5,05 \pm 0,92$ нг/мл і септичним шоком в середньому до $7,25 \pm 2,15$ нг/мл ($2,13 - 14,44$ нг/мл). За даними дослідження, граничним рівнем, що підтверджує інфікування патологічних вогнищ, була величина ПКТ у плазмі крові $1,84$ нг/мл (чутливість 75,1 %, специфічність 71,43 %). AUC ROC для ПКТ становила $0,840 \pm 0,048$ (CI $0,745-0,935$, $p < 0,0001$), що дозволяє з високою чутливістю і специфічністю діагностувати інфекційний характер ССЗВ при перевищенні його граничного рівня. Ступінь підвищення ПКТ у плазмі крові віддзеркалював тяжкість ССЗВ. Так, із 33 хворих на сепсис в 11 пацієнтів надалі розвилася ПОН, у 6 – МОН. У всіх 29 пацієнтів із септичним шоком діагностовано ПОН, у 19 – МОН. Рівень ПКТ в осіб, що померли, становив в середньому $8,44 \pm 0,76$ нг/мл і був вірогідно ($p < 0,05$) у два рази вищим ніж у пацієнтів, що вижили (див. табл.). У хворих з інфікованим ГНП, що вижили, підвищений рівень ПКТ до операції утримувався на такому рівні після операції, зазвичай, впродовж 2–4 днів і нормалізувався на 6–8 добу. Спостерігався вірогідний зв'язок між рівнем ПКТ і балами, що оцінюють тяжкість стану пацієнтів за шкалою APACHE II ($r = 0,688$, $p < 0,001$). Ступінь підвищення ПКТ корелював із тяжкістю стану хворих на ГНП і прогнозом захворювання, водночас рівень ПКТ вище $4,0$ нг/мл, що зберігався після 6 доби після операції, був прогностично несприятливим для виживання пацієнтів і відповідав 16 балам за шкалою APACHE II.

Висновки:

1. Рівень прокальцитоніну більше $1,84$ нг/мл у плазмі крові хворих на гострий некротичний панкреатит дозволяє з високою чутливістю і клінічною специфічністю діагностувати розвиток гнійно-септичних ускладнень (AUC ROC $0,840 \pm 0,048$, CI $0,745-0,935$, $p < 0,0001$).

2. Ступінь підвищення прокальцитоніну в плазмі крові корелює з тяжкістю стану хворих і прогнозом захворювання, рівень ПКТ вище $4,0$ нг/мл є прогностично несприятливим для виживання пацієн-

тів і відповідає 16 балам за шкалою APACHE II (чутливість 72,24 %, специфічність 78,12 %).

References:

1. Usenko OY, Kopchak VM, Khomiak IV, Khomiak AI, Malik AV. Results of surgical treatment of paraduodenal (groove) pancreatitis. *Klinicheskaia Khirurgiia*. 2019; 85(11):5-8. doi:10.26779/2522-1396.2018.11.05
2. Dronov OI, Nastashenko IL, Susak YM, Tsymbalyuk RS, Tyulyukin IO. Surgical treatment of patients, suffer in an acute biliary pancreatitis and biliary hypertension. *Klinicheskaia Khirurgiia*. 2018; 85(4):5-8. doi: 10.26779/2522-1396.2018.04.05
3. Krishna SG, Kamboj AK, Hart PA, Hinton A, Conwell DL. The changing epidemiology of acute pancreatitis hospitalizations: a decade of trends and the impact of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2017; 46(4):482-8. doi:10.1097/MPA.0000000000000783
4. Thomson JE, Van Dijk SM, Brand M, Van Santvoort HC, Besselink MG. Managing infected pancreatic necrosis. *Chirurgia (Bucur)*. 2018; 113(3):291-9. doi:10.21614/chirurgia.113.3.291
5. Yang CJ, Chen J, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Digestive Liver Disease*. 2014; 46(5):446-51. doi:10.1016/j.dld.2014.01.158
6. Holub M, Džupová O, Růžková M, et al. Selected Biomarkers Correlate with the Origin and Severity of Sepsis. *Mediators Inflammation*. 2018; 70282676:11. doi:10.1155/2018/7028267
7. Sridharan P, Chamberlain RS. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surgical Infection (Larchmt)*. 2013; 14(6):489-511. doi:10.1089/sur.2012.028
8. Covington EW, Roberts MZ, Dong J. Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*. 2018; 38(5):569-81. doi:10.1002/phar.2112.
9. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *Journal of Intensive Care*. 2017; 5:51. doi:10.1186/s40560-017-0246-8
10. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62(1):102-111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779
11. Vege SS, DiMaggio MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Review. *Gastroenterology*. 2018; 154(4):1103-39. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.031

УДК 616.37-002-002.4-079-08

**ПРОКАЛЬЦИТОНИН: ЛАБОРАТОРНЫЙ
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ГНОЙНО-
СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО
НЕКРОТИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА**О.В. Ротар¹, И.В. Хомяк², Р.И. Сидорчук¹,
В.И. Ротар¹, Р.П. Кнут¹¹ВГУО Украины «Буковинский государственный
медицинский университет», кафедра общей
хирургии,

г. Черновцы, Украина,

ORCID ID: 0000-0002-9434-0377,

ORCID ID: 0000-0002-3603-3432,

ORCID ID: 0000-0002-3467-0024,

ORCID ID: 0000-0002-3563-5458;

²ГУ «Национальный институт хирургии и
трансплантологии им. А. А. Шалимова», отдел
хирургии поджелудочной железы, лапароскопической
и реконструктивной хирургии желчевыводящих
протоков, г. Киев, Украина,

ORCID ID: 0000-0002-3299-7840,

e-mail: oleksandr.rotar@gmail.com

Резюме. Цель. Провести оценку эффективности прокальцитонина для диагностики и прогнозирования осложнений острого некротического панкреатита.

Материал и методы. Проведено перспективное когортное исследование 151 больного острым некротическим панкреатитом, которых лечили в одном отделении интенсивной терапии в течение 2013-2019 годов. Проводили клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. У всех пациентов перед проведением интервенционного лечения определяли содержание прокальцитонина в плазме крови. Для подтверждения развития гнойно-септических осложнений проводили посев крови и бактериологическое исследование содержимого некротических скоплений. Для определения специфичности и чувствительности прокальцитонина для прогнозирования развития и диагностики инфекционных осложнений использовали ROC-анализ с расчетом площади, ограниченной ROC-кривой.

Результаты и их обсуждение. Инфицирование некротических тканей диагностировали у 89 (55,6 %) из 151 больного: в частности, локальные гнойные осложнения – в 27, сепсис – в 33, септический шок – у 29 пациентов. В 62 больных ГНП со стерильным панкреонекрозом концентрация ПКТ не достоверно ($p > 0,05$) превышала показатели здоровых лиц и составляла в среднем $1,34 \pm 0,19$ нг/мл. Развитие гнойно-септических осложнений сопровождалось значительным и вероятным ($p < 0,01$) повышением концентрации ПКТ в среднем до $4,47 \pm 0,67$ нг/мл: у больных с сепсисом до $5,05 \pm 0,92$ нг/мл и септическим шоком – до $7,25 \pm 2,15$ нг/мл.

Выводы. Уровень прокальцитонина больше 1,84 нг/мл в плазме крови больных острым некротическим панкреатитом позволяет с высокой чувствительностью и клинической специфичностью диагностировать развитие гнойно-септических осложнений.

Степень повышения прокальцитонина в плазме крови коррелирует с тяжестью состояния больных и прогнозом заболевания, уровень ПКТ выше 4,0 нг/мл был прогностически неблагоприятным для выживания пациентов и соответствует 16 баллам за шкалой APACHE II (чувствительность 72,24 %, специфичность 78,12 %).

Ключевые слова: острый панкреатит, инфекционные осложнения, прокальцитонин.

UDC 616.37-002-002.4-079-08

**PROCALCITONIN: LABORATORY DIAGNOSTIC
MARKER OF PURULENT-SEPTIC COMPLICA-
TIONS OF ACUTE NECROTIC PANCREATITIS**O.V. Rotar¹, I.V. Khomiak², R.I. Sydoruchuk¹, V.I. Rotar¹,
R.P. Knut¹¹HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical
University», Department of General Surgery,
Chernivtsi, Ukraine,

ORCID ID: 0000-0002-9434-0377,

ORCID ID: 0000-0002-3603-3432,

ORCID ID: 0000-0002-3467-0024,

ORCID ID: 0000-0002-3563-5458;

²SE «O.O. Shalimov National Institute of Surgery and
Transplantology», Department of Pancreas Surgery,
Laparoscopic and Reconstructive Surgery of Bile Ducts,
Kyiv, Ukraine,

ORCID ID: 0000-0002-3299-7840,

e-mail: oleksandr.rotar@gmail.com

Abstract. Aim. Acute necrotizing pancreatitis is one of the most severe and dangerous diseases from the acute surgical pathology. There is no doubt that high lethal outcome with purulent-septic complications in the majority of cases is caused by late diagnostics, which is of a principal value in choosing therapeutic tactics. Therefore, purpose of our research was to evaluate the efficacy of procalcitonin for the early diagnosis of infectious complications of acute necrotic pancreatitis as well as for the estimation of the severity of patients' conditions and for the prognosis of disease outcome.

Materials and methods. We performed prospective cohort study of 151 consequent patients with acute necrotic pancreatitis who were treated in one intensive care unit during 2013-2019. Severity of acute necrotizing pancreatitis was determined according to revised Atlanta classification (2012). Organ failure was defined by modified Marshall scoring system. The diagnoses of SIRS, sepsis and septic shock were made according to the criteria described by the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/ SCCM). Intervention was generally only performed in case of suspected or confirmed infection of pancreatic necrosis or peri-pancreatic necrosis alone accompanying an aggravated general condition. Microbiological investigation of biological material from necrotic collections was performed at time of intervention and every 3rd day in case draining was applied until removing of drains. Blood culture was performed in all persons at time of intervention and repeated in case of patient's

condition deterioration. Before interventional treatment, plasma samples were collected for procalcitonin determination. The plasma samples were categorized into four groups according to results of microbiological assay at time of intervention and clinical conditions of patients: SIRS without infection, local infection, sepsis and septic shock.

Results and discussion. Infections of necrotic tissue were diagnosed at 89 (55.6%) of 151 patients. Local purulent complications were established at 27 cases, sepsis – at 33, and septic shock - at 29 patients. At 62 patients with sterile acute necrotizing pancreatitis the procalcitonin concentration was higher than in healthy individuals and reached 1.34 ± 0.19 ng/ml ($p > 0.05$). The development of purulent-septic complications was accompanied by an increase of procalcitonin concentration till 4.47 ± 0.67 ng/ml ($p < 0.01$): in patients with sepsis to

5.05 ± 0.92 ng/ml and septic shock - up to 7.25 ± 2.15 ng/ml.

Conclusions. The concentration of procalcitonin greater than 1.84 ng/ml in the blood plasma of patients with acute necrotic pancreatitis permitted to diagnose the development of purulent-septic complications with high sensitivity and clinical specificity. The level of procalcitonin in blood plasma correlated with the severity of the patients' conditions and the prognosis of the disease. Procalcitonin level above 4.0 ng/ml was prognostic unfavorable for the survival of patients and corresponded to 16 points of the APACHE II score (sensitivity 72.24%, specificity 78.12%).

Keywords: acute pancreatitis, infectious complications, procalcitonin.

Стаття надійшла в редакцію 23.03.2020 р.