С-реактивний протеїн і прокальцитонін – лабораторні маркери ступеня тяжкості та ускладнень гострого некротичного панкреатиту

О. В. Ротар¹, І. В. Хомяк², В. І. Ротар¹, А. І. Хомяк², С. І. Райляну¹

¹Буковинський державний медичний університет МОЗ України, м. Чернівці,

²Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ

C-reactive protein and procalcitonin – laboratory markers of degrees of severity and complications of an acute necrotic pancreatitis

O. V. Rotar¹, I. V. Khomiak², V. I. Rotar¹, A. I. Khomiak², S. I. Railianu¹

¹Bukovyna State Medical University, Chernivtsi,

²Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation, Kyiv

Реферат

Мета. Провести порівняльну оцінку ефективності С-реактивного протеїну та прокальцитоніну як лабораторних маркерів для стратифікації тяжкості стану хворих із гострим некротичним панкреатитом.

Матеріали і методи. Проведено проспективне когортне дослідження із залученням 151 хворого із гострим некротичним панкреатитом. Проводили клінічні, лабораторні, бактеріологічні дослідження. У плазмі крові визначали рівні С-реактивного протеїну і прокальцитоніну.

Результати. Інфікування некротичних скупчень діагностували у 89 (58,9%) пацієнтів: локальні гнійні ускладнення – у 27, сепсис – у 33, септичний шок – у 29. У 62 пацієнтів із стерильним панкреонекрозом концентрація С-реактивного протеїну зростала з ($5,6 \pm 0,89$) до (206 ± 29) мг/л ($p < 0,001$). Розвиток гнійно-септичних ускладнень супроводжувався значним і вірогідним ($p < 0,01$) підвищенням концентрації прокальцитоніну: у хворих із сепсисом – до ($5,05 \pm 0,92$) нг/мл, у хворих із септичним шоком – до ($7,25 \pm 2,15$) нг/мл.

Висновки. Одночасне вимірювання рівнів С-реактивного протеїну та прокальцитоніну у плазмі крові хворих із гострим некротичним панкреатитом дає змогу визначити характер запального процесу та провести стратифікацію тяжкості захворювання у ранні терміни.

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит; інфекційні ускладнення; С-реактивний протеїн; прокальцитонін.

Abstract

Objective. To conduct comparative estimation of efficacy of C-reactive protein and procalcitonin as laboratory markers for stratification of the patients severity state suffering an acute necrotic pancreatitis.

Materials and methods. Prospective cohort investigation, including 151 patients with an acute necrotic pancreatitis, was conducted. Clinical, laboratory and bacteriological investigations were accomplished. The levels of C-reactive protein and procalcitonin were determined in the blood plasm.

Results. The necrotic accumulations infectioning was diagnosed in 89 (58.9%) patients: local purulent complications – in 27, sepsis – in 33, septic shock – in 29. In 62 patients with sterile pancreonecrosis a C-reactive protein concentration have raised from (5.6 ± 0.89) до (206 ± 29) mg/l ($p < 0.001$). Development of purulent-septic complications was accompanied by significant and trustworthy ($p < 0.01$) elevation of procalcitonin concentration: in the patients with sepsis – up to (5.05 ± 0.92) ng/ml, in the patients with septic shock – up to (7.25 ± 2.15) ng/ml.

Conclusion. Simultaneous measurement of levels of C-reactive protein and procalcitonin in the blood plasm in patients, suffering acute necrotic pancreatitis, gives permission to determine the inflammatory process character and stratify the disease severity in its early terms.

Keywords: acute necrotic pancreatitis; infective complications; C-reactive protein; procalcitonin.

Одним із важливих питань хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту (ГНП) є оцінка тяжкості стану пацієнтів та прогнозування клінічного перебігу захворювання [1, 2]. Наявні прогностичні інтегральні шкали достатньо громіздкі й мають свої обмеження: загальну кількість балів підраховують через 48 год після госпіталізації, для її розрахунку потрібні лабораторні та інструментальні дослідження, що недоступні для більшості

лікарень [3]. З цією метою перспективним методом є визначення маркерів запалення в плазмі крові – прокальцитоніну (ПКТ), С-реактивного протеїну (СРП), інтерлейкіну-6, розчинного sCD₁₄-рецептора та інших біологічно активних речовин [4].

Мета дослідження: провести порівняльну оцінку ефективності СРП і ПКТ як лабораторних маркерів для стратифікації тяжкості стану хворих із синдромом системної

запальної відповіді (ССЗВ) та ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень ГНП.

Матеріали і методи дослідження

Проведено проспективне когортне дослідження із залученням 151 хворого з ГНП помірного і важкого ступеня. Вік хворих коливався від 18 до 78 років, середній вік становив ($46 \pm 3,4$) року. Серед обстежених пацієнтів переважали чоловіки – 70,2%. Критеріями невиключення хворих у дослідження були: гострий набряковий панкреатит, тяжкість стану, оцінена за шкалою APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) у менш як 5 балів, наявність тяжкої супутньої патології до початку гострого панкреатиту. Діагноз ГНП встановлювали у разі виявлення не менше трьох ознак: характерний абдомінальний біль, підвищення активності сироваткової амілази у понад три рази до верхньої межі норми, виявлення характерних ознак панкреатиту за даними ультразвукового дослідження та контрастпідсиленних комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії. Поширеність некротичного ураження підшлункової залози оцінювали згідно з індексом Balthazar, тяжкість органної недостатності (ОН) дихальної, серцево-судинної та ниркової систем встановлювали за модифікованою шкалою Маршалла, неврологічної недостатності – за шкалою ком Глазго, тяжкість стану пацієнтів – за шкалою APACHE II. Бактеріологічне дослідження проводили у всіх хворих. Відбирали матеріал, культивували та ідентифікували виділені мікроорганізми відповідно до чинних нормативних наказів. СРП і ПКТ визначали імуноферментним методом із використанням наборів компанії «Вектор–Бест–Україна». Середні значення змінних порівнювали з використанням t-критерію Ст'юдента або U-критерію Манна–Вітні залежно від характеру змінних. Кореляційний аналіз проводили за методом Пірсона (параметричний метод) та Спірмена (непараметричний метод). Частки змінних порівнювали з використанням критерію χ^2 Пірсона. Для визначення специфічності та чутливості медіатора запалення щодо діагностики інфекційних ускладнень, оцінки тяжкості панкреатиту використовували ROC (Receiver Operator Characteristic)–аналіз із розрахунком площі, обмеженої ROC–кривою (AUC ROC).

Результати

Тяжкість стану хворих оцінювали за рекомендаціями робочої групи з перегляду класифікації гострого панкреатиту (Атланта–2012). У 101 хворого ступінь тяжкості стану був оцінений як помірний за наявності транзиторної ОН (ТОН), яку усували впродовж перших 2 діб лікування, і місцевих ускладнень, у 50 хворих – як тяжкий за наявності постійної ОН (ПОН) і місцевих ускладнень. У терміни до 4 тижнів від початку ГНП інтервенційне лікування застосували у 74 пацієнтів із гострими некротичними скученнями. Позитивний бактеріальний ріст отримано у 41 (55,4%) хворого. Після 4–го тижня від початку захворювання провели оперативне лікування у 41 (27,2%) пацієнта з відмежованими вогнищами панкреонекрозу; вторинне інфікування патологічних вогнищ відмічено лише у 6 (14,6%). Отже, за результатами бактеріологічного дослідження інфікування некротичних тканин діагностували у 89 (58,9%) із 151 хворого з ГНП та ССЗВ, зокрема, місцеві гнійні ускладнення – у 27, сепсис – у 33, септичний шок – у 29 пацієнтів. У 62 хворих із ГНП та ССЗВ інфекції не виявили.

Референтний рівень СРП у практично здорових осіб ($n=10$) становив у середньому ($5,6 \pm 0,89$) мг/мл (від 0,88 до 8,6 мг/мл), ПКТ – ($0,27 \pm 0,07$) пг/мл (від 0 до 0,47 пг/мл). Концентрація СРП (див. таблицю) у плазмі крові підвищувалася у всіх хворих із ССЗВ без інфекції, тобто із стерильним панкреонекрозом, і становила в середньому (206 ± 29) мг/л, що майже у 37 разів перевищувало показник здорових осіб ($p < 0,001$). У пацієнтів із ГНП помірної тяжкості рівень СРП був у межах 20 – 90 мг/мл, підвищувався до 120 – 200 мг/мл у пацієнтів з ТОН і поширеним некротичним ураженням (більше 50%) і до 400 – 600 мг/мл – у пацієнтів з ПОН і панкреатогенним шоком. Концентрація ПКТ невірогідно ($p > 0,05$) перевищувала показники здорових осіб і становила в середньому ($1,34 \pm 0,19$) нг/мл ($0,3–2,05$ нг/мл). У 39 хворих із стерильним панкреонекрозом помірної тяжкості рівень ПКТ перебував у межах 0,37 – 0,67 нг/мл і становив у середньому ($0,47 \pm 0,12$) нг/мл, підвищувався до ($0,98 \pm 0,32$) нг/мл при поширеному панкреонекрозі (>50%). У 10 пацієнтів, яких госпіталізували на лікування у стані панкреатогенного шоку, рівень ПКТ становив ($1,24 \pm 0,12$) нг/мл ($0,96$

Розподіл хворих із ГНП за концентрацією СРП і ПКТ у плазмі крові ($\bar{x} \pm m$)

Групи хворих	Лабораторні маркери		Оцінка за шкалою APACHE II, бали	ТОН/ПОН
	ПКТ, нг/мл	СРП, мг/л		
Пацієнти із панкреонекрозом без інфекції ($n=62$)	$1,34 \pm 0,19$	$206 \pm 31^*$	4 ± 1	11/7
Пацієнти з гнійно-септичними ускладненнями ($n=89$)	$4,47 \pm 0,69^*$	$336 \pm 85^*$	$13,6 \pm 2,5^*$	89/40
місцеві гнійні ускладнення ($n=27$)	$2,08 \pm 0,56$	208 ± 97	$6 \pm 0,7$	17/0
сепсис ($n=33$)	$5,05 \pm 0,92^*$	$420 \pm 179^{**}$	$12 \pm 1^*$	33/11
септичний шок ($n=29$)	$7,25 \pm 2,15^*$	$392 \pm 102^{**}$	$23 \pm 2^*$	29/29
Вижили ($n=120$)	$4,93 \pm 0,56$		13 ± 1	59/16
Померли ($n=31$)	$8,44 \pm 0,76^{\wedge}$		$24 \pm 2^{\wedge}$	31/31
Примітка. * – $p < 0,05$, порівнюючи з показниками контрольної групи; ** – $p < 0,05$, порівнюючи з показниками пацієнтів із ССЗВ без інфекції; $\wedge$ – порівнюючи з показниками пацієнтів, що вижили.				

– 2,05) нг/мл. Наявність інфекції і розвиток гнійно–септичних ускладнень супроводжувалися значним і вірогідним ($p < 0,01$) підвищенням концентрації ПКТ у хворих із сепсисом до ($5,05 \pm 0,92$) нг/мл, у хворих із септичним шоком – у середньому до ($7,25 \pm 2,15$) нг/мл ($2,13 - 14,44$ нг/мл) з одночасним підвищенням рівня СРП відповідно до (420 ± 179) і (392 ± 102) мг/мл.

Обговорення

СРП, який синтезується в основному в печінці [5, 6], у відповідь як на інфекцію, так і на стерильне некротичне ураження, як швидка і неспецифічна реакція білка гострої фази запалення, визначався у всіх пацієнтів при госпіталізації незалежно від терміну захворювання. Рівень СРП відповідав ступеню тяжкості стану хворих із стерильним панкреонекрозом – AUC ROC становила $0,738 \pm 0,048$ ($p < 0,001$), підвищувався після операції до $90 - 450$ мг/л, швидко нормалізувався на 1 – 2-гу добу за сприятливого перебігу. Подібною динаміка рівня СРП була у разі ефективного консервативного лікування хворих як із стерильним, так і з інфікованим панкреонекрозом. ПКТ синтезується переважно при інфекційних запальних процесах у різних органах, різними типами клітин, за наявності бактерій і їх ендотоксинів [7] водночас і прозапальних цитокінів. Концентрація ПКТ може підвищуватися також при тепловому шоку одночасно з рівнем інтерлейкіну-6 у деяких гематологічних пацієнтів «за несептичним шляхом» і, за даними нашого дослідження, при стерильному ГНП. На ранній стадії місцевих гнійних ускладнень відмічали недостовірне підвищення концентрації ПКТ, тобто її рівень не дозволяв вірогідно ($p > 0,05$) встановити наявність інфекції, що підтверджувалося ROC-аналізом: AUC ROC становила тільки $0,665 \pm 0,10$. У хворих із сепсисом відмічали вірогідне ($p < 0,01$) підвищення рівня ПКТ у плазмі крові до ($5,05 \pm 0,92$) нг/мл, із септичним шоком – у середньому до ($7,25 \pm 2,15$) нг/мл ($2,13 - 14,44$ нг/мл). AUC ROC для рівня ПКТ становила $0,840 \pm 0,048$ (довірчий інтервал $0,745 - 0,935$, $p < 0,0001$), що дозволяло з високою чутливістю і специфічністю діагностувати інфекційний характер ССЗВ і оцінювати тяжкість сепсису. Високий рівень СРП у плазмі крові пацієнтів із сепсисом і септичним шоком, що у 2 рази перевищував відповідний показник хворих із стерильним панкреонекрозом, характеризував тяжкість запального процесу. За даними дослідження граничним рівнем, що підтверджував інфікування патологічних вогнищ, була величина ПКТ у плазмі крові $1,84$ нг/мл (чутливість 75,1%, специфічність 71,43%). Ступінь підвищення ПКТ і СРП у плазмі крові відображав тяжкість ССЗВ на інфекційний процес, що визначалася розвитком ОН. Так, із 33 хворих із сепсисом у 11 надалі розвинулася ПОН, у 6 – мультиорганна. Померли 6 (18,2%) хворих. У всіх 29 пацієнтів із септичним шоком діагностовано ПОН, у 19 – дисфункцію декількох органів. Померли 18 (62,1%) хворих. Рівень ПКТ у хворих, що померли, становив у середньому ($8,44 \pm 0,76$) нг/мл і був вірогідно ($p < 0,05$) у 2 рази вищим, ніж у пацієнтів, що вижили. У хворих з інфіко-

ваним ГНП, що вижили, підвищений рівень ПКТ до операції утримувався на такому рівні після операції зазвичай упродовж 4 – 5 днів і нормалізувався лише на 6 – 8-му добу, а рівень СРП значно раніше – на 2 – 3-тю добу. За неефективного дренивання та/або неповноцінної некрсеквестрэктомії посилюється тяжкість стану пацієнтів після операції і значно підвищується спочатку рівень СРП, надалі впродовж 2 – 3 діб – рівень ПКТ. Спостерігався вірогідний зв'язок між рівнем ПКТ і кількістю балів, якою було оцінено тяжкість стану пацієнтів за шкалою APACHE II ($r = 0,688$, $p < 0,001$). Ступінь підвищення рівня ПКТ корелював із тяжкістю стану хворих із ГНП і прогнозом захворювання, що визначали за шкалою APACHE II. Рівень ПКТ вище $4,0$ нг/мл, що зберігався після 6-ї доби після операції, був прогностично несприятливим для виживання пацієнтів і відповідав 16 балам за шкалою APACHE II (чутливість 72,24%, специфічність 78,12%).

Висновки

1. Одночасне визначення в плазмі крові рівнів СРП і ПКТ у хворих із ГНП дозволяє у ранні терміни захворювання визначити характер запального процесу та провести стратифікацію тяжкості стану пацієнтів: високий рівень ПКТ і СРП – системна інфекція; низький рівень ПКТ, високий рівень СРП – стерильний панкреонекроз або локальна інфекція.

2. Зміни рівня СРП і ПКТ у процесі лікування можна використовувати для моніторингу ефективності лікування: зниження рівня медіаторів запалення демонструє позитивну відповідь на лікування і є прогнозом сприятливого перебігу гострого панкреатиту.

Підтвердження

Фінансування. Це дослідження є фрагментом НДР. Фінансування за рахунок держбюджету.

Інформація про внесок кожного учасника. Ротар О. В. – концепція і дизайн дослідження, збір та аналіз отриманих даних, написання тексту; Хомяк І. В. – концепція і дизайн дослідження, редагування тексту; Ротар В. І., Хомяк А. І., Райляну С. І. – статистичне опрацювання даних.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори, які взяли участь в цьому дослідженні, заявили, що у них немає конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

1. Usenko OY, Kopchak VM, Khomiak IV, Khomiak AI, Malik AV. Results of surgical treatment of paraduodenal (groove) pancreatitis. Klin Khir. 2019;85(11):5–8. doi:10.26779/2522–1396.2018.11.05
2. Dronov OI, Nastashenko IL, Susak YM, Tsybalyuk RS, Tyulyukin IO. Surgical treatment of patients, suffer in an acute biliary pancreatitis and biliary hypertension. Klin Khir. 2018;85(4):5–8. doi: 10.26779/2522–1396.2018.04.05.
3. Yang CJ, Chen J, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. Dig Liv Dis. 2014;46(5):446–51. doi:10.1016/j.dld.2014.01.158.

4. Holub M, Džupová O, Růžková M, Stráníková A, Bartáková E, Máca T, et al. Selected Biomarkers Correlate with the Origin and Severity of Sepsis. *Med Infl.* 2018;2018:7028267. doi:10.1155/2018/7028267.
5. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immun.* 2018;9:754. doi:10.3389/fimmu.2018.00754.
6. Twomey M, Fleming H, Moloney F, Murphy K, Crush L, O'Neill S, et al. C-reactive protein and radiographic findings of lower respiratory tract infection in infants. *World J Rad.* 2017;9(4):206–11. doi:10.4329/wjr.v9.i4.206.
7. 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.

Надійшла 18.01.2020