

ВИКОРИСТАННЯ ПРЕСЕПСИНУ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ГНІЙНО—СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

О. В. Ротар

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

APPLICATION OF PRESEPSIN IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PURULENT—SEPTIC COMPLICATIONS OF ACUTE NECROTIC PANCREATITIS

O. V. Rotar

Bukovinian State Medical University, Chernivtsy

Гострий некротичний панкреатит (ГНП) характеризується тяжкістю перебігу, високою летальністю внаслідок виникнення органної недостатності (ОН): у ранню фазу захворювання як відповідь на локальне пошкодження підшлункової залози, у пізню — через інфікування вогнищ некрозу і абдомінальний сепсис (АС) [1]. В останні роки частота виявлення інфікованих форм ГНП збільшилася до 40 — 80% [2]. Незважаючи на прогрес у діагностиці, консервативному й хірургічному лікуванні ГНП, летальність при інфікованому панкреонекрозі висока — 15 — 87% [2].

Призначення ефективної антибактеріальної терапії протягом першої години після виникнення гіпотензії при АС сприяє збільшенню показників виживання хворих до 79,9%, за кожної години затримки терапії протягом перших 6 год після верифікації діагнозу летальність збільшується на 7,6% [3]. Тому рання діагностика і хірургічне лікування гнійно—септичних ускладнень (ГСУ) ГНП є одним з важливих завдань абдомінальної хірургії [4]. Специфічність загальноприйнятої діагностики інфікування вогнищ некрозу і скупчень рідини при ГНП на підставі аналізу клінічних і лабораторних ознак синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) обмежена, а проведення тонкогальмової пункції з подальшим бактеріологічним дослідженням потребує часу [5]. Поява нового швидкого і

Реферат

У 70 хворих на гострий некротичний панкреатит (ГНП) та 10 практично здорових осіб визначали вміст пресеписину у плазмі крові з використанням імунохемілюмінесцентного методу та проводили бактеріологічні дослідження. Виникнення інфекції супроводжується вірогідним підвищенням рівня пресеписину в плазмі крові залежно від активності й тяжкості септичного процесу: за локальної інфекції — до (677 ± 30) пг/мл, сепсису — до (988 ± 47) пг/мл, тяжкого сепсису — до 2668 пг/мл; за ГНП без інфекції він становив у середньому (332 ± 38) пг/мл, у практично здорових осіб — (184 ± 16) пг/мл. Рівень пресеписину корелює з тяжкістю стану за шкалою АРАСНЕ II, що дозволяє об'єктивно оцінювати тяжкість стану пацієнтів, прогнозувати сприятливі та несприятливі наслідки лікування, швидко змінюється залежно від ефективності лікування.

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит; діагностика; гнійно—септичні ускладнення; пресеписин.

Abstract

In 70 patients, suffering an acute necrotic pancreatitis (ANP), and 10 practically healthy persons a content of presepsin in a blood plasma, using immunochemiluminescent method and conducted bacteriological investigations, were analyzed. The infection occurrence is accompanied by plausible upgrading of a presepsin level in a blood plasma, depending on activity and severity of a septic process: in local infection — up to (677 ± 30) pg/ml, sepsis — up to (988 ± 47) pg/ml, severe sepsis — up to 2668 pg/ml; in an ANP without infection it have constituted (332 ± 38) pg/ml at average, in practically healthy persons — (184 ± 16) pg/ml. A presepsin level correlates with a state severity in accordance to APACHE II scale, what permits to estimate the patients state severity objectively, to prognosticate a favorable and unfavorable consequences of treatment, rapidly changing, depending on efficacy of treatment.

Key words: acute necrotic pancreatitis; diagnosis; purulent—septic complications; presepsin.

надійного маркера системного запалення інфекційного походження пресеписину є важливим кроком в диференційній діагностиці АС і ССЗВ [6]. На відміну від інших маркерів (С—реактивного протеїну, прокальцитоніну, інтерлейкіну—6), вміст пресеписину можна визначати в суцільній крові хворого безпосередньо біля ліжка [7, 8].

Мета дослідження: вивчити клінічне значення пресеписину у ранній діагностиці та оцінці ефективності лікування хворих при ГНП.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене проспективне, нерандомізоване, когортне дослідження за участю 70 хворих на ГНП, яких лікували в палаті 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, даних лабораторних (активність амілази в крові і сечі) та інструментальних (ультразвукового дослідження та

Розподіл хворих на ГНП за концентрацією пресепсину в плазмі крові і шкалою APACHE II

Групи обстежених	Кількість спостережень	Вміст пресепсину пг/мл ($\bar{x} \pm m$)	APACHE II, балів ($\bar{x} \pm m$)	ОН Тр/МОН	Кількість померлих	
					абс.	%
Практично здорові особи	10	184 ± 16	–	–	–	–
Пацієнти з ГНП без інфекції	21	332 ± 38*	3 ± 1	–	–	–
Локальна інфекція	15	677 ± 30 ^Δ	5 ± 0,7	–	–	–
Сепсис	22	988 ± 47* ^Δ	12 ± 1	19/3	3	13,6
Тяжкий сепсис	12	2668 ± 583 ^Δ	23 ± 2	0/12	9	75
Вижили	58	1052 ± 116	13 ± 1	19/0	–	–
Померли	12	2225 ± 522	24 ± 2	0/12	12	100

Примітка. Тр – транзиторна ОН; МОН – мультиорганна недостатність; різниця показників достовірна у порівнянні з такими: * – у здорових осіб; ^Δ – у хворих без ГСУ ($p < 0,05$).

комп'ютерної томографії з контрастним підсиленням) методів дослідження. Тяжкість ГНП оцінювали за шкалою APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II). Для визначення ОН оцінювали функції дихальної, серцево-судинної систем і нирок за модифікованою шкалою Marshall [1], неврологічну недостатність – за шкалою ком Глазго. Критеріями відбору хворих були наявність двох ознак ССЗВ і більше, транзиторна і/або постійна ОН. Рівень пресепсину визначали методом хемілюмінесценції з використанням імунних тест-систем Pathfast—Presepsin, Mitsubishi Chemical Medicine Corporation (Японія). Пацієнти розподілені на групи: у 21 (I група) – виявлений ССЗВ без інфекційних ускладнень; у 15 (II група) – локальні ГСУ; у 22 (III група) – сепсис; у 12 (IV група) – тяжкий сепсис. Статистичний аналіз проведений з використанням t-критерію Ст'юдента – для оцінки безперервних величин та Мана–Уїтні–Вілкоксона (U) – для категоризованих показників. Для прогнозування інфекційних ускладнень та летальності використовували ROC-аналіз з обчисленням площі, обмеженої ROC-кривою (AUC).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У практично здорових осіб (контрольна група) концентрація пресепсину у плазмі крові становила від 98 до 218 пг/мл, у середньому (184 ± 16) пг/мл. Рівень пресепсину був значно вищим як за наявності ГСУ, так і без ускладнень (див. таблицю). У пацієнтів I групи концентрація пресепсину в крові збільшувалася у

середньому до (332 ± 38) пг/мл, що на 78% ($p > 0,05$) перевищувало показник у контрольній групі. Наявність інфекції у хворих при ГНП супроводжувалася вірогідним підвищенням рівня пресепсину з 496 до 5004 пг/мл, у середньому до (1244 ± 168) пг/мл ($p < 0,01$), що в 3,7 разу вище такого у пацієнтів без інфекції. Встановлено чітку залежність концентрації пресепсину від активності і тяжкості інфекційного процесу. Так, у пацієнтів II групи за наявності локальних інфекційних ускладнень (нагноєння відмежованих вогнищ панкреонекрозу, скупчень рідини, псевдокіст) рівень пресепсину вдвічі вищий – (677 ± 30 пг/мл), ніж у пацієнтів I групи. Поряд з збільшенням вмісту пресепсину, тільки у 13 з 21 хворого I групи виявлені такі ознаки ССЗВ, як лейкоцитоз (кількість лейкоцитів понад 12×10^9 в 1 л), незрілі форми гранулоцитів (понад 10%), хоча у подальшому, за даними бактеріологічного дослідження, інфекція виявлена в усіх хворих. Це зумовлене тим, що за механізмом підвищення рівня пресепсину принципово відрізняється від інших прозапальних маркерів. Він утворюється шляхом ферментного розщеплення циркулюючого розчинного рецептора CD14 протеазами при фагоцитозі мікроорганізмів у ранній фазі запалення, ще до збільшення вмісту інтерлейкіну-6 і появи лабораторних ознак ССЗВ [3]. На відміну від інших маркерів сепсису, тривалість періоду напівжиття пресепсину в плазмі крові дуже мала (від 30 хв до 4 год), прокальцитоніну – 25 – 30 год [4]. Концентрація пресепсину прогресивно збільшувалася при сепсисі – до (988 ± 47) пг/мл,

тяжкому сепсисі – до (2668 ± 583) пг/мл, що відповідно в 3 і 8 разів більше, ніж за наявності ССЗВ без інфекції. За результатами ROC-аналізу встановлена висока залежність рівня пресепсину від наявності інфекційних ускладнень ГНП: AUC ROC 0,956 (довірчий інтервал – ДІ 0,883–0,972). За даними дослідження, критична концентрація пресепсину, що свідчила про інфікування патологічних вогнищ при ГНП, становила 632 пг/мл (вірогідність – 90,11%, специфічність – 92,86%).

Тяжкість стану пацієнтів III і IV груп визначали за вираженістю ОН: у більшості пацієнтів II групи переважала транзиторна ОН, яку усували протягом 48 год, у 3 – постійна ОН. В усіх пацієнтів III групи виникла МОН, що несприятливо впливало на результати лікування. За тяжкого сепсису відзначали дисфункцію від 2 до 5 органів, тяжкість стану за шкалою APACHE II становила (23 ± 2) бала. Встановлений вірогідний зв'язок між рівнем пресепсину і тяжкістю стану пацієнтів за шкалою APACHE II, коефіцієнт кореляції становив 0,798 ($p < 0,001$). За даними ROC-аналізу, діагностична точність оцінки тяжкості стану хворих III і IV груп за концентрацією пресепсину і бальною шкалою APACHE II практично не різнилася, фактично вони доповнювали одна одну: AUC ROC для пресепсину становив 0,886 ± 0,046, для шкали APACHE II – 0,952 ± 0,023.

Померли 12 (17,1%) хворих, в тому числі 3 – III групи, 9 – IV групи. Рівень пресепсину і кількість балів за шкалою APACHE II у хворих, які померли, були, відповідно, у 2 і 1,8 разу більші, ніж у пацієнтів, які вижили. Високий рівень пресепсину і оцінка

за шкалою APACHE II дозволяли однаковою мірою прогнозувати летальність хворих на ГНП: AUC ROC для пресепсину становив $0,896 \pm 0,37$, для шкали APACHE II — $0,962 \pm 0,28$. Ступінь підвищення рівня пресепсину корелював з тяжкістю стану хворих на ГНП і прогнозом захворювання, при цьому його рівень вище 1032 пг/мл є прогностично несприятливим для виживання пацієнтів і відповідав 16 балам за шкалою APACHE II (чутливість — $82,24\%$, специфічність — $88,12\%$).

За даними бактеріологічного дослідження, патогенні мікроорганізми виділені у 12 хворих II групи та в усіх пацієнтів I і III груп. У крові, біологічних середовищах, скупченнях рідини у пацієнтів при ГНП виявляли як грамнегативні (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Enterobac-*

ter spp., *Proteus* spp., *Acinetobacter* spp.), так і грампозитивні (*S. aureus*, *S. epidermidis*) мікроорганізми, а також гриби роду *Candida*. Початкова антибактеріальна терапія виявилася ефективною у 16 пацієнтів III і IV груп. За умов адекватної терапії концентрація пресепсину у крові швидко зменшувалася і на 3—ту добу становила $65 - 60\%$ початкової. У 18 хворих на 3—ту добу він утримувався на початковому рівні або підвищувався, стан пацієнтів не змінювався або погіршувався, що свідчило про неефективність антибактеріальної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Визначення рівня пресепсину в плазмі крові дозволяє з високою чутливістю і клінічною специфічністю діагностувати ГСУ ГНП (AUC

ROC $0,956$, DI $0,883 - 0,972$). У пацієнтів за наявності бактеріальної інфекції рівень пресепсину відповідає тяжкості запального процесу: за локальної інфекції вен він становив (677 ± 30) пг/мл, при сепсисі — (988 ± 47) пг/мл, тяжкому сепсисі — (2668 ± 583) пг/мл.

2. Зміни рівня пресепсину в динаміці дозволяють оцінювати ефективність та прогнозувати результати лікування ГНП: підвищення понад 1032 пг/мл є прогностично несприятливим маркером виживання пацієнтів (чутливість — $82,24\%$, специфічність — $88,12\%$), зниження менше 632 пг/мл — свідчить про ефективність антибактеріальної терапії та зникнення мікрофлори з патологічних вогнищ.

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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA scores / M. Kojika, G. Takahashi, N. Matsumoto [et al.] // *Med. Postgrad.* — 2010. — Vol. 48. — P. 46 — 50.
8. Presepsin (sCD 14—ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? / C. Chenevier—Gobeaux, E. Trabattoni, M. Roelens, D. Borderieetal // *Clin. Chim. Acta.* — 2014. — Vol. 427. — P. 34 — 36.

