

А. О. Меркулов¹,
С. В. Ткач¹, Г. В. Зеленова¹,
О. І. Догадайло¹,
М. В. Радченко¹,
К. М. Григоренко¹,
В. О. Науменко²

ДУ «Інститут загальної
та невідкладної хірургії
ім. В. Т. Зайцева НАМН
України», м. Харків

Харківський національний
медичний університет

© Колектив авторів

МАРКЕРИ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ЗА РІЗНИХ ФОРМ ПАНКРЕОНЕКРОЗУ

Резюме. Метою роботи було досягнення своєчасного виявлення інфекційних ускладнень та зниження кількості несвоєчасних операцій й випадків системних ускладнень в результаті використання розробленого клінічного алгоритму діагностики інфікованого панкреонекрозу.

Матеріали та методи дослідження. Для порівняння діагностичної значущості були вивчені імунохроматографічний експрес-діагностика та імунолюмінометричний методи визначення концентрації ПКТ плазми крові. З метою верифікації гнійно-септичних ускладнень панкреонекрозу у клініці за досліджуваний період впроваджено та виконано 67 черезшкірних тонкоголкових аспіраційних біопсій парапанкреатичної клітковини під УЗ-контролем з мікробіологічним дослідженням біоматеріалу у 46 хворих на гострий некротизуючий панкреатит.

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що тонкоголкова аспіраційна біопсія парапанкреатичної клітковини з мікроскопічним дослідженням пунктату має досить високу чутливість, специфічність та загальну точність у диференціальній діагностиці стерильного та інфікованого панкреонекрозу.

Висновки. Визначення концентрації С-реактивного білку та прокальцитоніну у хворих з тяжким гострим панкреатитом може проводитися з метою диференціальної діагностики стерильного та інфікованого панкреонекрозу та є інформативним для верифікації інфікованого панкреонекрозу і може виконуватися у складних діагностичних випадках. Тонкоголкова аспіраційна біопсія парапанкреатичної клітковини з мікроскопічним дослідженням пунктату має досить високу чутливість, специфічність та загальну точність і має використовуватися як інвазійний метод на завершальному етапі діагностики інфікованого панкреонекрозу. Використання розробленого клінічного алгоритму діагностики інфікованого панкреонекрозу дозволило досягти своєчасного виявлення його інфекційних ускладнень та призвело до зниження кількості несвоєчасних операцій та випадків системних ускладнень, таких як важкий сепсис й поліорганна недостатність.

Ключові слова: панкреонекроз, гнійні ускладнення, діагностика.

Вступ

Хірургічне лікування панкреонекрозу у даний час є однією з невирішених проблем панкреатології [1, 2]. На думку більшості авторів панкреонекроз характеризується виникненням незворотних дистрофічних змін у підшлунковій залозі (ПЗ) з подальшим демаркаційним запаленням або гнійним розплавленням осередку некрозу внаслідок вторинного інфікування, що супроводжується значною інтоксикацією організму бактеріальними токсинами та продуктами розпаду тканин [3-5].

Незважаючи на вдосконалення хірургічної тактики та техніки, анестезіологічного та ре-

німаційного забезпечення, використання сучасних методів детоксикації, за повідомленнями більшості авторів, летальність при панкреонекрозі не має тенденції до зниження та складає 30-85% [6].

За матеріалами інших авторів летальність при некротичному панкреатиті становить 25-45% [1, 7].

Інфіковані форми панкреонекрозу виявляють у середньому у 25% хворих на першому тижні, у 30% — на другому та у 70% — на третьому тижні захворювання. Ризик інфікування панкреонекрозу збільшується в залежності від ступеню некрозу підшлункової залози. При по-



ширеному панкреонекрози гнійні ускладнення розвиваються у 100% хворих [8, 9].

На теперішній час відносна кількість помилок діагностики при розвитку гнійних ускладнень панкреонекрозу досягає 40%, в зв'язку з чим можна зробити висновок про наявність значних труднощів, пов'язаних з ранньою диференційною діагностикою даної форми гострого панкреатиту [7, 10].

Найчастіше ця проблема призводить до затримки верифікації ступеня тяжкості цієї хірургічної патології і, як наслідок, вибору необґрунтованої тактики лікування [1, 2, 8].

Різноманіття використовуваних в даний час лабораторних та інструментальних методів діагностики свідчить про те, що жоден з них повною мірою не задовольняє запити клініцистів, так як не завжди дозволяє достовірно й своєчасно виявляти наявність інфікування некротичних змін тканин ПЗ та позаочеревинної клітковини у пацієнтів з деструктивним панкреатитом та його ускладненнями [4, 7, 11].

Таким чином, пошук об'єктивних методів діагностики, форми і ступеня тяжкості гострого панкреатиту, точного прогнозування й своєчасного попередження розвитку інфекційних ускладнень при даній хірургічній патології мають важливе практичне значення для сучасної медицини [9, 11].

Одним із перспективних напрямів удосконалення якості діагностики інфікованих форм панкреонекрозу є визначення концентрації прокальцитоніну (ПКТ) – маркера системної запальної реакції й бактеріального інфікування та вивчення діагностичної ефективності тонкоголкової аспіраційної біопсії (ТГАБ) для диференціальної діагностики стерильного та інфікованого панкреонекрозу. Згідно з даними літератури, концентрація ПКТ у крові корелює зі ступенем вираженості системної запальної реакції, що визначає тяжкість стану хворих на панкреонекроз.

Матеріали та методи досліджень

З метою порівняння діагностичної значущості були вивчені дві методики визначення концентрації ПКТ плазми крові: імунохроматографічний (експрес-діагностика) та імунолюмінометричний методи. Рівень прокальцитоніну плазми вимірювався напівкількісним імунохроматографічним методом «Brahms» (Німеччина). У цьому експрес-тесті порівняння забарвлення дослідної смужки з референсним рядом еталонних смуг дозволяє встановити приблизну концентрацію прокальцитоніну (в межах <0,5 нг/мл; від 0,5 до 1,9 нг/мл; від 2,0 до 10,0 нг/мл >10,0 нг/мл).

Імунолюмінометричне кількісне визначення прокальцитоніну у сироватці крові здійснювалося за допомогою мультипараметричного автоматичного імунофлуорисцентного аналіза-

тора Vidas (Франція) з діапазоном вимірювання прокальцитоніну 0,05-200 нг/мл.

На першому етапі дослідження діагностичних можливостей ПКТ відповідно до клінічних, морфологічних та бактеріологічних даних виділено дві групи хворих. Першу групу склали 15 хворих, заключним клінічним діагнозом у яких став стерильний панкреонекроз, встановлений не більше ніж через 3 доби до застосування прокальцитонінового тесту (10 чоловіків та 5 жінок). Другу групу склали 10 хворих (8 чоловіків та 2 жінки), у яких в подальшому був діагностований інфікований панкреонекроз у терміни не більше 3 діб після застосування прокальцитонінового тесту. Наступним завданням дослідження були вивчення можливості використання імунолюмінометричного кількісного методу визначення прокальцитоніну сироватки крові та СРБ латекс-тесту з метою діагностики інфікованих форм панкреонекрозу. Групу склали 20 хворих з катamnестично верифікованим стерильним панкреонекрозом (СП) – 15 чоловіків та 5 жінок, другу групу – 15 хворих (12 чоловіків та 3 жінки) з катamnестично верифікованими інфікованими формами панкреонекрозу (ІП).

З метою верифікації гнійно-септичних ускладнень панкреонекрозу у клініці впроваджено черезшкірну тонкоголкову аспіраційну біопсію парапанкреатичної клітковини під УЗ-контролем з мікробіологічним дослідженням біоматеріалу За досліджуваній період виконано 67 тонкоголкових аспіраційних біопсій у 46 хворих на гострий некротизуючий панкреатит. У 30 хворих (20 чоловіків та 10 жінок) заключним клінічним діагнозом виявився інфікований панкреонекроз, у 16 хворих (10 чоловіків та 6 жінок) діагностовано стерильний панкреонекроз.

Результати досліджень та їх обговорення

Представлено клінічну стратифікацію синдрому системної запальної реакції (ССЗР) та відповідні референсним смужкам інтервали значень концентрації прокальцитоніну при гострому некротизуючому панкреатиті. Ступінь збільшення ПКТ залежала від тяжкості системної запальної реакції у хворих з інфікованим панкреонекрозом (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень прокальцитоніну плазми у хворих з панкреонекрозом, n=25

СП, n=15		ІП, n=10	
Синдром	ПКТ, нг/мл (n)	Синдром	ПКТ, нг/мл (n)
ССЗР-3	<0,5 (n=3) від 0,5 до 2 (n=3) від 2 до 10 (n=5)	ССЗР-3	<0,5 (n=1) від 0,5 до 2 (n=2)
ССЗР-4	<0,5 (n=2) від 0,5 до 2 (n=2)	ССЗР-4	від 2 до 10 (n=6) >10 (n=1)

Проаналізовано результати застосування прокальцитонінового тесту (поріг 2 нг/мл екс-

прес-тесту: <0,5 та від 0,5 до 2 за даними референсних смужок – СП; від 2 до 10 та >10 – ІП).

Чутливість прокальцитонінового експрес-тесту у діагностиці СП становила 70,0% (95% ДІ 52,0-88,0), специфічність – 66,7% (48,2-85,2), позитивна прогностична цінність (ППЦ) – 58,3% (39,0-77,6), негативна прогностична цінність (НПЦ) – 76,9% (57,2-96,6), загальна точність – 68,0% (49,8-86,2).

Таким чином, прокальцитоніновий тест (експрес-метод) має обмежену інформативність при діагностиці інфекційних ускладнень панкреонекрозу. Підвищення концентрації ПКТ більше 2 нг/мл (від 2 до 10 та >10 референсних смужок) вказує на наявність інфікованого процесу, причому чутливість (52,0-88,0) складає 70,0%, специфічність (48,2-85,2) – 66,7%, а точність (49,8-86,2) – 68,0%.

Проводилося дослідження С-реактивного білку та прокальцитонінового кількісного тесту. У табл. 2 показані результати дослідження ПКТ та СРБ разом із деякими критеріями ССЗР, ЛП.

Таблиця 2

Результати дослідження рівнів С-реактивного білка та прокальцитонінового тесту (n=35)

Досліджувані показники	Досліджувані групи хворих		p
	СП (n-20)	ІП (n-20)	
Лейкоцити крові, $\times 10^9/\text{л}$, Ме [Q1-Q3]	9,5 [7,1-12,8]	13,4 [11,1-15,0]	=0,03*
ЛП, од., Ме [Q1-Q3]	2,1 [1,3-2,2]	2,6 [1,4-3,2]	=0,29*
Температура тіла, °C, Ме [Q1-Q3]	37,3 [37,0-37,8]	37,6 [37,3-37,9]	= 0,28*
ССЗР-3, n (%)	8 (40,0)	10 (66,7)	>0,05**
ССЗР-4, n (%)	2 (10,0)	2 (13,3)	>0,05**
ПКТ, нг/мл, Ме [Q1-Q3]	1,8 [0,5-2,4]	4,2 [2,4-10,6]*	=0,007*
СРБ, мг/л, Ме [Q1-Q3]	18 [12-35]	96 [48-192]*	=0,02*

Примітки. * використовувався U-критерій Манна-Уїтні; ** використовувався двосторонній точний критерій Фішера

Відповідно до табл. 2, рівні СРБ та ПКТ були статистично значуще вищими, ніж у хворих з ІП.

При ROC-аналізі виявлено хороші діагностичні можливості ПКТ та СРБ для ідентифікації ІП. Для ПКТ площа під ROC-кривою склала AUC=0,732 (95% ДІ 0,555-0,867); cut off (поріг поділу) 2,4 нг/мл – при цих значеннях прокальцитоніна тест має наступні характеристики: чутливість – 53,3% (36,8-69,8), специфічність – 85,0% (73,2-96,8), загальна точність – 69,2% (55,0-83,4).

Для СРБ площа під ROC-кривою склала AUC=0,702 (95% ДІ 0,524-0,844); поріг поділу 96 мг/л – при цих значеннях СРБ тест має наступні характеристики: чутливість – 53,3% (36,8-69,8), специфічність – 80,0% (66,9-93,1), загальна точність – 66,7% (51,9-81,5).

Місце для виконання ТГАБ вибиралося щоразу індивідуально, залежно від розташування

й розмірів гострих рідинних утворень (ГРУ) та їх взаємин з оточуючими органами. У одного пацієнта ТГАБ виконана через паренхіму печінки, також у одного пацієнта зафіксовано проходження голки через лівий плевральний синус. У 40 хворих (85,1%) втручання закінчено дренажуванням ГРУ. Ускладнень під час виконання ТГАБ не було зазначено.

При виконанні ТГАБ рідинного скупчення обсяг отриманої рідини варіював від 1 до 1500 мл. У 60 (89,6%) випадках із 67 при ТГАБ отримано рідкий вміст; у шести випадках відокремлюване не було отримано; при виконанні однієї ТГАБ отримано кров. При цьому характер вмісту залежав від термінів виникнення деструкції у підшлунковій залозі, переважання геморагічного або жирового панкреонекрозу, попереднього пункційного лікування.

Нами зазначено, що відсутність бактерій у пофарбованому мазку не дозволяє судити про неінфікованість пунктату, у той час як визначення бактерій у забарвленому мазку пунктату найчастіше підтверджувалося позитивними результатами бактеріологічного дослідження. При аналізі даних мікробіологічних досліджень зростання бактерій з осередків панкреонекрозу виявлено у 23 хворих (50,0%), у 23 хворих (50,0%) – мікроорганізмів не виявлено.

Видову специфічність мікрофлори та чутливість її до антибактеріальних препаратів оцінювали за результатами мікробіологічного дослідження. Найбільш часто ідентифікували *E. coli* (у 7 пацієнтів), золотистий стафілокок (у 3), ентерокок (у 3), дріжджові гриби роду *Candida* (у 2), синьогнійну інфекцію (у 2), *acinetobacter* (у 2), асоціації мікроорганізмів виявлено у 4 хворих.

За наявності клінічних ознак розвитку інфекційних ускладнень панкреонекрозу та явищ системної запальної реакції, що зберігаються у разі негативних стерильних результатів ТГАБ, проводилися повторні пункційні біопсії парапанкреатичної клітковини. У групі хворих на ІП виконано 38 ТГАБ, а у хворих зі СП – 29 діагностичних ТГАБ.

Чутливість ТГАБ шляхом виявлення мікрофлори у забарвленому мазку у діагностиці ІП склала 84,2% (75,4-93,0), специфічність – 96,6% (92,7-100,0), ППЦ – 97,0% (93,1-100,0), НПЦ – 82,4% (73,2-91,6), загальна точність – 89,6% (82,5-96,7).

При вивченні клітинного складу гострих рідинних утворень парапанкреатичної клітковини, мабуть, через недостатню кількість фактичного матеріалу, не виявлено статистично значущого зв'язку між інфікованістю пунктату та переважанням тих чи інших клітин (нейтрофіли, лімфоцити, моноцити) у забарвленому мазку. Тим не менш, з урахуванням результа-



тів аналогічних досліджень, в яких показані відмінності у кількості лейкоцитів між інфікованими та неінфікованими пунктатами було проведено аналіз даних. Порогом поділу є кількість лейкоцитів у нативному мазку більше 18-20 у полі зору, чутливість складала 54,2%, специфічність – 81,1%.

З 67 виконаних нами ТГАБ понад 18-20 лейкоцитів у полі зору було виявлено у 27 випадках (40,3%), інфікований панкреонекроз у подальшому підтверджено у 20 випадках (74,1%).

Чутливість ТГАБ за кількістю лейкоцитів у нативному мазку більше 18-20 у полі зору при діагностиці ІП складала 52,6% (40,7-64,5), специфічність – 75,9% (65,7-86,1), ППЦ – 74,1% (63,7-84,5), НПЦ – 55,0% (43,2-66,8), точність – 62,7% (51,3-74,1).

Ускладнень при виконанні ТГАБ парапанкреатичної клітковини під УЗ-контролем та із суворим дотриманням алгоритму проведення дослідження зафіксовано не було.

Таким чином, в результаті досліджень встановлено, що ТГАБ парапанкреатичної клітковини з мікроскопічним дослідженням пунктату у диференціальній діагностиці стерильного та інфікованого панкреонекрозу має досить високу чутливість – 84,2% (75,4-93,0), специфічність – 96,6% (92,7-100,0) ППЦ – 97,0% (93,1-100,0), НПЦ – 82,4% (73,2-91,6) та загальну точність – 89,6% (82,5-96,7).

Крім того, важливим є вивчення клітинного складу вмісту гострих рідинних утворень. При переважанні лейкоцитів у мазку (> 18-20 у полі зору) можна з певною часткою ймовірно-

ті діагностувати інфікований панкреонекроз: чутливість – 52,6% (40,7-64,5), специфічність – 75,9% (65,7-86,1) ППЦ – 74,1% (63,7-84,5), НПЦ – 55,0% (43,2-66,8) та загальна точність – 62,7% (51,3-74,1).

Висновки

Визначення концентрації СРБ та ПКТ у хворих з тяжким гострим панкреатитом може проводитися з метою диференціальної діагностики стерильного та інфікованого панкреонекрозу. Визначення СРБ, ПКТ є інформативним для верифікації ІП і може виконуватися у складних діагностичних випадках: чутливість виміру рівня СРБ – 53,3% (36,8-69,8), специфічність – 80,0% (66,9-93,1), загальна точність – 66,7% (51,9-81,5); чутливість ПКТ – 53,3% (36,8-69,8), специфічність – 85,0% (73,2-96,8), загальна точність – 69,2% (55,0-83,4).

Тонкогольова аспіраційна біопсія парапанкреатичної клітковини з мікроскопічним дослідженням пунктату має досить високу чутливість – 84,2% (75,4-93,0), специфічність – 96,6% (92,7-100,0) і загальну точність – 89,6% (82,5-96,7) та має використовуватися як інвазійний метод на завершальному етапі діагностики ІП.

Використання розробленого клінічного алгоритму діагностики інфікованого панкреонекрозу дозволило досягти своєчасного виявлення його інфекційних ускладнень та призвело до зниження кількості несвоечасних (ранніх) операцій та випадків системних ускладнень (важкий сепсис, поліорганна недостатність).

REFERENCES

- Pieńkowska J, Gwoździewicz K, Skrobisz K, et al. Can Disturbed Liver Perfusion Revealed in p-CT on the First Day of Acute Pancreatitis Provide Information about the Expected Severity of the Disease? *Gastroenterol Res Pract.* 2019; 20:6590729. DOI: 10.1155/2019/6590729.
- Tang P, Zha Q, Zhou L, et al. Effectiveness of digestive endoscopy and surgery in the treatment of necrotizing pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Gland Surg.* 2021;10(9):2754-65.
- Agarwal N, Dabria T. Intracerebral Hemorrhage in the setting of Acute Pancreatitis. *J Adv Med Dent Scie Res.* 2019;7(12):64-5.
- Aperstein Y, Cohen L, Bendavid I, et al. Improved ICU mortality prediction based on SOFA scores and gastrointestinal parameters. *Public Library of Science One.* 2019;14(9):e0222599. DOI: 10.1371/journal.pone.0222599.
- Silva-Vaz P, Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, et al. Multifactorial Scores and Biomarkers of Prognosis of Acute Pancreatitis: Applications to Research and Practice. *Int J Mol Sci.* 2020;21(1):338.
- Xiao J, Quan X, Lui F, Li W. Comparison of Different Surgical Methods for Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Front Surg.* 2021;8: 723605.
- Zeng QX, Jiang KL, Wu ZH, et al. Pleural Effusion Is Associated with Severe Renal Dysfunction in Patients with Acute Pancreatitis. *Med Sci Monit.* 2021; 27:e928118.
- Banter LR, Maatman TK, McGuire SP, et al. Duodenal complications in necrotizing pancreatitis: Challenges of an overlooked complication. *Amer J Surg.* 2021.221;3:589-93.
- Zhou H, Mei X, He X, et al. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(16):e15275.
- Munir F, Jamsheed MB, Shahid N, et al. Current status of diagnosis and Mesenchymal stem cells therapy for acute pancreatitis. *Physiol Rep.* 2019. 7;21:P. e14170. DOI: 10.14814/phy2.14170.
- Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, et al. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut.* 2019; 68(6):1044-51.

MARKERS
OF DIFFERENTIAL
DIAGNOSTICS
OF SYSTEMIC
INFLAMMATORY
REACTION
IN VARIOUS FORMS
OF PANCREANETROCROSIS

*A. O. Merkulov, S. V. Tkach,
G. V. Zelenova, O. I. Dogadailo,
M. V. Radchenko,
K. M. Grigorenko,
V. O. Naumenko*

Summary. *The aim* of the study was to achieve timely detection of infectious complications and reduce the number of untimely surgeries and cases of systemic complications as a result of the use of the developed clinical algorithm for the diagnosis of infected pancreatic necrosis.

Materials and methods of the study. Immunochromatographic rapid diagnostic and immunoluminescence methods for determining the plasma CKT concentration were studied to compare the diagnostic significance. In order to verify purulent and septic complications of pancreatic necrosis, 67 percutaneous fine-needle aspiration biopsies of parapancreatic tissue under ultrasound control with microbiological examination of biomaterial in 46 patients with acute necrotising pancreatitis were introduced and performed in the clinic during the study period.

Results of the study and their discussion. It has been established that fine needle aspiration biopsy of parapancreatic tissue with microscopic examination of the punctate has a fairly high sensitivity, specificity and overall accuracy in the differential diagnosis of sterile and infected pancreatic necrosis.

Conclusions. Determination of the concentration of C-reactive protein and procalcitonin in patients with severe acute pancreatitis can be used for the differential diagnosis of sterile and infected pancreatic necrosis and is informative for the verification of infected pancreatic necrosis and can be performed in difficult diagnostic cases. Fine-needle aspiration biopsy of parapancreatic tissue with microscopic examination of the specimen has a fairly high sensitivity, specificity and overall accuracy and should be used as an invasive method at the final stage of diagnosis of infected pancreatic necrosis. The use of the developed clinical algorithm for the diagnosis of infected pancreatic necrosis allowed for more timely detection of its infectious complications, which led to a decrease in the number of untimely surgeries and cases of systemic complications, such as severe sepsis and multiple organ failure.

Keywords: *pancreatic necrosis, purulent complications, diagnostics.*