

УДК 616-001.17:616.94-071

С.В.Слєсаренко<sup>1</sup>, Б.В.Гузенко<sup>2</sup>, Л.О.Соєць<sup>1</sup>

## ПРОКАЛЬЦИТОНІН ЯК БІОМАРКЕР ДІАГНОСТИКИ БАКТЕРІАЛЬНОГО СЕПСИСУ В ОБПЕЧЕНИХ ХВОРИХ

<sup>1</sup>Дніпропетровський центр термічної травми та пластичної хірургії;  
<sup>2</sup>Дніпропетровська державна медична академія

Наведено результати дослідження 30 обпечених із загальною площею опіків у середньому (46,81±3,28)% площі поверхні тіла, середньою площею глибоких опіків – (36,18±4,65)% площі поверхні тіла. Дослідження проводили на 2-гу–3-тю, 7–8-му, 12–14-ту добу після опіку. У сироватці крові пацієнтів визначали рівні прокальцитоніну та С-реактивного білка для диференційної діагностики бактеріального сепсису і синдрому системної запальної відповіді. Установлено діагностичну ефективність і високу специфічність (чутливість – 91,67%, специфічність – 85,9%) прокальцитоніну як маркера бактеріального сепсису у хворих з великими опіками.

*Ключові слова:* прокальцитонін, сепсис, поширені опіки, біомаркери.

При загальній тенденції до зниження частоти опіків в Україні частка потерпілих з тяжкою термічною травмою серед обпечених зросла до 36–40% [3, 7]. Летальність серед потерпілих з поширеними глибокими опіками залишається високою і становить у середньому до 28%. За наявності глибоких опіків – 20–40% площі поверхні тіла (ППТ) гине понад 60% обпечених [1, 3].

Основними причинами летальності є розвиток поліорганної недостатності та сепсису. Диференціація діагнозу між синдромом системної відповіді на запалення (ССВЗ) неінфекційного генезу та сепсисом у тяжкохворих пацієнтів [4, 13] є досить складним завданням. Більшість з клінічних ознак та лабораторних тестів, які характеризують розвиток запального процесу (температура тіла, частота пульсу й дихання, кількість лейкоцитів і тромбоцитів крові, лейкоцитарна формула, швидкість осідання еритроцитів, рівень С-реактивного білка (С-РБ) та ін.), мають різний ступінь чутливості та специфічності, що часто призводить до помилкової гіпер- або гіподіагностики тяжких інфекційно-септичних ускладнень [4, 13]. Бактеріологічні дослідження крові є досить специфічними при діагностиці сепсису, але їхня загальна чутливість не перевищує 25–42%. Негативні результати гемокультури не завжди виключають наявність сепсису, а позитивні результати гемокультури не завжди збігаються з клінічними проявами сепсису, якого може й не бути, незважаючи на позитивний результат бактеріологічних посівів [9]. Тому рання діагностика бактеріального сепсису ще досі ґрунтується на сукупності клінічних ознак і мікробіологічних

досліджень, що потребує від лікаря певного досвіду. Така діагностика не завжди дає змогу однозначно оцінити ступінь та активність інфекційного ураження, прогнозувати його перебіг, можливі ускладнення і наслідки. Тому актуальним є виявлення нових біохімічних маркерів у біологічних середовищах організму хворого для встановлення своєчасного диференційного діагнозу між тяжким ССВЗ бактеріального та небактеріального генезу. Такі дослідження сприятимуть підвищенню точності діагностики сепсису на ранніх етапах його розвитку, дадуть змогу визначити зміну ступеня тяжкості патологічного процесу в динаміці та оцінити ефективність застосованої терапії [13].

Останніми роками як ранній високочутливий специфічний маркер ССВЗ бактеріального генезу, який дає змогу визначити ступінь тяжкості інфекційного процесу, запропоновано використовувати концентрацію прокальцитоніну (ПКТ) у плазмі крові [6, 12, 13]. ПКТ – це поліпептид, який складається із 116 амінокислот з молекулярною масою 12 795 Да з періодом напівжиття в системному кровотоці – 25–35 год. У нормі рівень ПКТ у плазмі крові не перевищує 0,1 нг/мл. Виявлено, що ПКТ виробляють в організмі хворого клітини імунної системи [11]. Локальні запальні процеси, спричинені бактеріальною флорою, не призводять до підвищення рівня ПКТ у плазмі крові. Таким чином, ПКТ не є маркером безпосередньо інфекції як такої, а лише відображує ступінь її генералізації в організмі [6, 10, 12, 13].

**Мета** – визначити можливість використання біомаркера – прокальцитоніну для підвищення ефективності ранньої діагностики бактеріального опікового сепсису та якості лікування пацієнтів з великими опіками.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У проспективному дослідженні взяли участь 30 хворих (24 чоловіки і 6 жінок) з великими опіками, госпіталізовані в опікове відділення міської клінічної лікарні №2 Дніпропетровська в 2007–2010 рр. Середній вік становив  $(45,37 \pm 3,48)$  року. Причиною опіку було полум'я та острі. Загальна площа опіків становила у середньому –  $(46,81 \pm 3,28)\%$  (від 20 до 90%) ППТ, середня площа глибоких опіків –  $(36,18 \pm 4,65)\%$  ППТ. Індекс тяжкості ураження у середньому становив  $(134,51 \pm 16,29)$  ум. од.

Площу опіків у потерпілих визначали за допомогою стандартних загальноприйнятих методик. Усі пацієнти отримували передбачене лікування згідно з протоколами (наказ МОЗ України № 691 від 07.11.2007 р.). Хірургічне лікування опікових ран включало: дренаж некротомії, ранні некротомії із ксенопластикою, ранні та етапні автодермопластики [5].

Хворі були розподілені на три групи залежно від площі глибокого опіку: 1-ша група (12 хворих) – до 10% ППТ, 2-га (10) – 10–35% ППТ, 3-тя (8) – понад 35% ППТ.

Обстеження хворих проводили на 2-гу–3-тю, 7–8-му, 12–14-ту добу після травми. Кров для виявлення маркерів сепсису – ПКТ та С-РБ – забирали з вени в стерильні силіконові пробірки, центрифугували при швидкості 2000 об./хв протягом 15 хв. Не пізніше ніж через 2 год після забору зразків крові проводили визначення в плазмі рівня ПКТ і С-РБ. Концентрацію ПКТ досліджували за допомогою імунно-хроматографічного прокальцитонін-експрес-тесту (комерційні набори BRAHMS PCT-Q фірми «BRAHMS», Німеччина) для напівкількісного визначення ПКТ у плазмі крові. Тест ґрунтується на використанні моноклональних мишачих антикальцитонінових антитіл, кон'югованих з колоїдним золотом (трейсер), і поліклональних баранячих антикальцитонінових антитіл (тверда фаза). Після нанесення зразка плазми або сироватки в лунку трейсер зв'язується з ПКТ у зразку з утворенням комплексу антиген-антитіло. Цей комплекс, дифундуючи по капілярах пластинки, проходить через ділянку, на яку нанесено фіксовані антикальцитонінові антитіла твердої фази, і утворює з ними сандвіч-комплекс. При концентрації ПКТ понад 0,5 нг/мл у зразку сандвіч-комплекс має вигляд смуги червоного кольору різного

ступеня інтенсивності. Остання прямо пропорційна концентрації ПКТ у зразку. Цей метод дає змогу визначити концентрацію ПКТ у таких діапазонах: нижче ніж 0,5 нг/мл, що притаманне здоровим особам, а також особам з хронічними запальними захворюваннями, вірусною інфекцією, локальними інфекційними вогнищами; 0,5–2,0 нг/мл, що характерне для системної запальної реакції, політравми, початку розвитку септичних ускладнень; 2,0–10,0 нг/мл та вище, що має місце при сепсисі, який супроводжується поліорганною недостатністю [5, 6].

Для визначення С-РБ у сироватці крові людини методом латексної аглютинації використовували латексний діагностикум (набори фірми ТОВ НВЛ «Гранум», Харків). Метод ґрунтується на виявленні в сироватці крові людини білка гострої фази – С-РБ, який вступає в реакцію з антитілами, адсорбованими на нейтральних частках латексу.

ССВЗ визначали згідно з рекомендаціями міжнародної погоджувальної конференції (APCP/SCCM Consensus Conference Committee, США, 1992) за 4 критеріями: 1) температура тіла нижче за 36 °С або понад 38 °С; 2) кількість серцевих скорочень понад 90 уд./хв; 3) кількість дихальних рухів більше ніж 20/хв; 4) кількість лейкоцитів у периферійній крові менш ніж  $4 \pm 10^9$ /л чи понад  $12 \pm 10^9$ /л, частка незрілих форм нейтрофільних гранулоцитів – понад 10%. Тяжкість загального стану обпечених і наявність органної дисфункції визначали за допомогою модифікованої прогностичної шкали SAPS (МПШ SAPS) з урахуванням найбільш виражених відхилень клінічних і лабораторних показників від норми протягом доби [2].

Статистичну обробку отриманих даних проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики за допомогою програми Excel. Дані виражено у вигляді середнього значення ( $M$ )  $\pm$  стандартна помилка ( $m$ ) з урахуванням параметричного критерію Стьюдента. Різницю показників вважали достовірною при  $p < 0,05$ . Для визначення діагностичного значення кожного з досліджуваних показників (С-РБ і ПКТ) робили розрахунок їхньої чутливості і специфічності в діагностиці септичних ускладнень опіків відповідно до рекомендацій Р. Флетчера (1998) [8].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що в обстежених хворих з великими опіками має місце значне підвищення рівня С-РБ у сироватці крові. Цей показник

у 2-й та 3-й групах достовірно відрізнявся від такого 1-ї групи ( $p < 0,01$ ) (табл. 1). У цілому підвищення вмісту С-РБ у сироватці крові обпечених виявлено у 96,67% випадків.

Поряд з підвищенням С-РБ у частини обпечених хворих з великими опіками було виявлено підвищення рівня ПКТ (табл. 2).

У дослідженнях, проведених на 7–8-му та 12–14-ту добу після опіку, підвищення значень ПКТ в 1-й групі виявлено в 1 випадку (на 7-му добу), в 2-й і 3-й групах – переважно в обпечених із септичними ускладненнями.

У 6 (20%) пацієнтів клінічно виявлено і підтверджено лабораторними дослідженнями септичні ускладнення, померло 3 обпечених.

Найтипівіші випадки динаміки змін концентрацій С-РБ і ПКТ у хворих з великими опіками наведено на рис. 1–3.

Чутливість визначення інфекційно-септичних ускладнень у обпечених хворих за допомогою С-РБ становила 100%, специфічність – лише 8,5%. Чутливість тесту з визначення рівня ПКТ у сироватці крові становила

91,67%, специфічність – 85,9%, що дало змогу діагностувати появу перших ознак септичних ускладнень опікової хвороби за 2-3 доби до розвитку маніфестної клінічної картини сепсису з синдромом поліорганної недостатності та септичного шоку. На цій стадії розвитку септичного процесу була можливість провести адекватну медикаментозну та хірургічну корекцію.

Як зазначено вище, тест з визначення рівня ПКТ на відміну від визначення концентрації С-РБ у більшості випадків дав змогу виявити тих хворих з великими опіками, у яких розвинулися гнійно-септичні ускладнення. Отже, результати наших досліджень у цілому збігаються з даними інших авторів [6, 10, 12, 13, 15] і підтверджують можливість ефективної діагностики ССВЗ бактеріального генезу у хворих з тяжкими опіками.

## ВИСНОВКИ

1. В обпечених з великими опіками при розвитку септичних ускладнень у гострій стадії опікової хвороби доведено, що чутливість

**Таблиця 1. Концентрація С-РБ в обпечених хворих**

Група	Загальна кількість досліджень	Концентрація С-РБ, мг/л			
		хворі з септичними ускладненнями		хворі без ускладнень	
		Кількість випадків	середній показник С-РБ	Кількість випадків	середній показник С-РБ
1-ша (n=12)	36	–	–	36	97,75 ± 11,26
2-га (n=10)	30	2	318 ± 58,23	28	139,12 ± 18,17
3-тя (n=8)	24	4	281,0 ± 67,67	20	167,35 ± 39,56

**Таблиця 2. Концентрація ПКТ в обпечених хворих**

Група	Наявність септичних ускладнень у хворих	Кількість досліджень	Концентрація ПКТ, нг/мл			
			<0,5	0,5–2,0	2,0–10,0	>10,0
1-ша (n=12)	Наявні	–	–	–	–	–
	Відсутні	36	34	2	–	–
2-га (n=10)	Наявні	4	–	2	2	–
	Відсутні	26	22	4	–	–
3-тя (n=8)	Наявні	8	1	5	2	–
	Відсутні	16	11	5	–	–
Усього		90	68	18	4	–

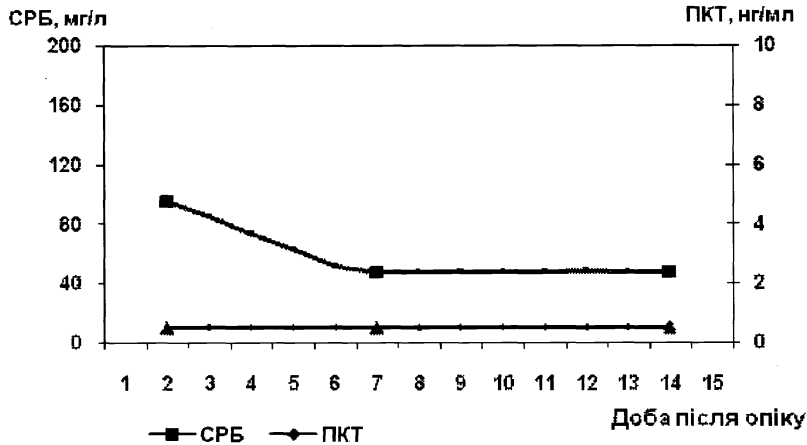


Рис.1. Приклад типової динаміки С-РБ і ПКТ протягом перших 14 діб у хворого С. з 1-ї групи

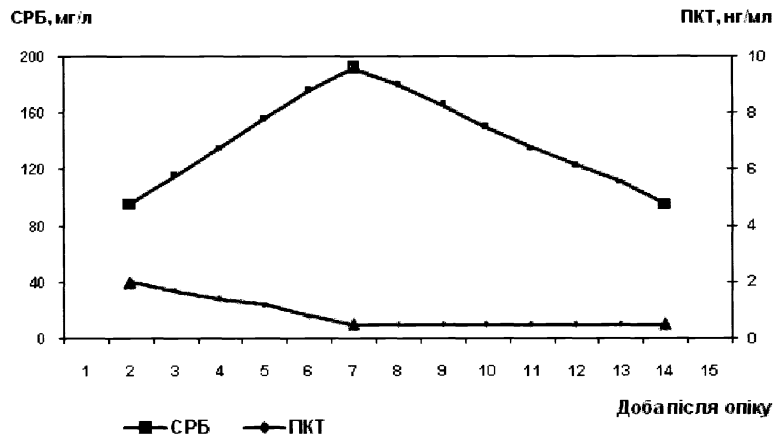


Рис. 2. Приклад типової динаміки С-РБ і ПКТ протягом перших 14 діб у хворого Ш. без інфекційно-септичних ускладнень з 2-ї групи

імунохроматографічного тесту з визначення рівня ПКТ становила 91,67%, специфічність – 85,9%.

- Для раннього виявлення розвитку бактеріального сепсису та його диференціювання від ССВЗ неінфекційного генезу в обпечених хворих доцільно, поряд із загальновідомими критеріями діагностики сепсису, застосовувати біомаркер – ПКТ, що сприятиме значному підвищенню чутливості та специфічності у діагностиці септичних ускладнень.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Вазина И.Р., Бугров С.Н. (2003) Основные причины смерти обожженных в 80-ые и 90-ые годы XX века. // Актуальные проблемы термической травмы: сборник тезисов.– СПб., 2002.– С.40.

- Гузенко Б.В. (2006) Модифікована прогностична шкала оцінки тяжкості перебігу та результатів лікування тяжкої опікової хвороби. Наук. вісник Ужгород. ун-ту. Серія «Медицина», № 27, с.34-38.
- Петрачков С.А., Скворцов Ю.Р., Тарасенко М.Ю. и др. (2005) «Достижения» в лечении тяжелообожженных или 30 лет спустя. Материалы междунар. науч.-практ. конф., посвященной 45-летию Донецкого ожогового центра «Современные вопросы лечения термических поражений и их последствий». Донецк, с.67-70
- Мальцева Л.А. Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. (2004) Сепсис: эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия. Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС,– 160 с.
- Опікова травма та її наслідки. Керівництво для практичних лікарів/ під загальною ред. Козинець Г.П., Слесаренко С.В., Сорокіна О.Ю. [та ін.]. Дніпропетровськ: Преса України, 2008, 224 с.
- Галстян Г.М., Городецкий В.М., Берковский А.Л. и др. (2003) Прокальцитонин – маркер инфекционного воспаления: клиническое значение и область применения. Анестезиология и реаниматология, № 2, с. 26-31.
- Козинець Г.П., Таран В.М., Комаров М.П. та ін. (2005) Стан надання спеціалізованої медичної допомоги хворим з опіками в Україні. Матеріали XXI з'їзду хірургів України. Запоріжжя, Т.ІІ, с.31-33.
- Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. (1998) Клиническая эпидемиология. Пер.с англ. М.: Медиа Сфера, 280 с.
- Lee A., Mirrett S., Reller L.B., et al. (2007) Detection of bloodstream infections in adults: cultures are needed? J.Clin. Microbiol.; 45(11): 3546-3548.
- Tsangaris I., Plachouras D., Kavatha D., et al. (2009) Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay. BMC Infect. Dis.; 22(9): 213.
- Linscheid P., Seboek D., Schaer D., et al. (2004) Expression and secretion of procalcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adiposities/ // Crit. Care Med.; 32: 1715-1721.
- Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., et al. (2006) Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. Crit. Care Med; 34(7):1996-2003.
- Chan Yi-Ling, Tseng Ching-Ping, Pei-Kuei T, et al. (2004) Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department an observational study. Crit Care; 8: 12-20.
- Endo S, Eikava N, Fujishima S, et al. (2008) Usefulness of procalcitonin serum level for the discrimination of severe sepsis from sepsis: a multicenter prospective staid. J. Infect. Chemother; 14(3): 244-249.
- Wolf M., Bouadma L. (2010) What procalcitonin brings to management of sepsis in the ICU? Crit Care; 14: 1007.

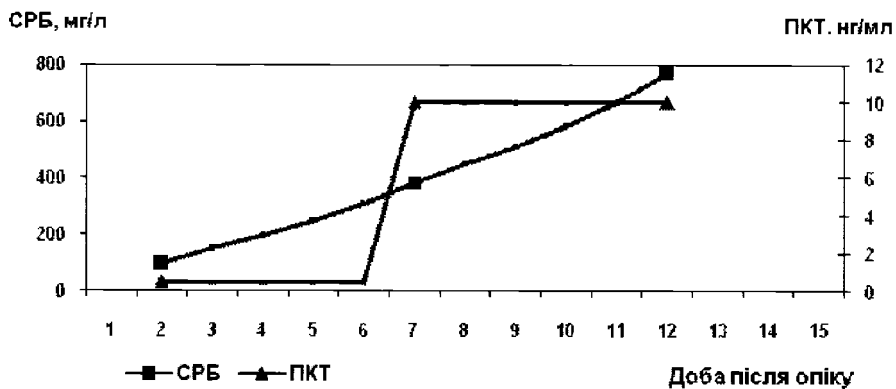


Рис. 3. Приклад типової динаміки С-РБ і ПКТ протягом перших 12 діб у хворої П. з раннім опіковим сепсисом з 3-ї групи

С.В.Слесаренко, Б.В.Гузенко, Л.О.Соец

**ПРОКАЛЬЦИТОНИН КАК БИОМАРКЕР ДИАГНОСТИКИ БАКТЕРИАЛЬНОГО СЕПСИСА У ОБОЖЖЕННЫХ БОЛЬНЫХ**

Приведены результаты исследования 30 обожженных с общей площадью ожогов в среднем  $(46,81 \pm 3,28)\%$  площади поверхности тела, средней площадью глубоких ожогов –  $(36,18 \pm 4,65)\%$  площади поверхности тела. Исследование проводили на 2-е–3-и, 7–8-е и 12–14-е сутки после ожога. В сыворотке крови пациентов определяли уровни прокальцитонина и С-реактивного белка для дифференциальной диагностики бактериального сепсиса и синдрома системного воспалительного ответа. Установлена диагностическая эффективность и высокая специфичность (чувствительность – 91,67%, специфичность – 85,9%) прокальцитонина как маркера бактериального сепсиса у больных с обширными ожогами.

*Ключевые слова: прокальцитонин, сепсис, обширные ожоги, биомаркеры.*

**PROCALCITONIN AS BIOMARKER OF BACTERIAL SEPSIS DIAGNOSTICS IN THE BURNT PATIENTS**

The analysis of results of researches 30 patients with burns: TBSA on average  $(46.81 \pm 3.28)\%$ , DBSA on average  $(36.18 \pm 4.65)\%$ . The study was carried out on 2-3, 7-8 and 12-14 days after burns. The levels of procalcitonin and C-reactive protein determined in blood samples for differential diagnostics bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome. As a result of the carried out researches the diagnostic efficiency and high specificity (sensitivity – 91,67%, specificity – 85,9%) procalcitonin as marker of bacterial septic at the patients with extensive burns is established.

*Key words: procalcitonin, sepsis, extensive burns, biomarkers.*