

DOI: 10.21802/artm.2023.4.28.139
УДК 616-074+616.348+616.352-006.6**ПРОКАЛЬЦИТОНІН ТА С-РЕАКТИВНИЙ БІЛОК - МАРКЕРИ ПРОГНОЗУ
ІНФЕКЦІЙНО-ГНІЙНИХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА
КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК**

В.Д. Скрипко, Д.В. Бачинський

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра хірургії післядипломної освіти та урології, м. Івано-Франківськ, Україна.**ORCID ID: 0000-0002-1555-2030 e-mail: skripko.vasil@gmail.com**ORCID ID: 0009-0002-2643-8951 e-mail: bachinskiy28@gmail.com*

Резюме. Основними ускладненнями в післяопераційному періоді є інфекційно-гнійні процеси, частота яких сягає до 30%. Раннє виявлення та адекватна лікувальна тактика дозволяють значно знизити наслідки гнійних післяопераційних ускладнень. Динамічне кількісне визначення у сироватці крові рівня прокальцитоніну (ПКТ) та С-реактивного білка (СРБ) в ранньому післяопераційному періоді у хворих на колоректальний рак дозволяє прогнозувати розвиток ранніх інфекційно-гнійних ускладнень.

Мета. Оцінити ефективність визначення рівнів ПКТ та СРБ у хворих в ранньому післяопераційному періоді.

Матеріали і методи. В основу дослідження покладено результати комплексного обстеження та лікування 115 осіб, хворих на гостру обтураційну товстокишкову непрохідність (ГОТКН) лівої половини ободової кишки. В післяопераційному періоді у 20 із 115 (17,4 %; 95 % ДІ 11,0-25,6) пацієнтів виникли гнійно-інфекційні ускладнення. Проводилось кількісне визначення рівня білків гострої запальної реакції в сироватці крові хворих на 2-6-у добу післяопераційного періоду та перед випискою зі стаціонару.

Результати. Зростання кількості СРБ у досліджуваних хворих спостерігалось на 2-3-ю добу післяопераційного періоду (15,2±0,7 мг/л). Рівень СРБ продовжував наростати до 5-ї післяопераційної доби і утримувався на показниках 30,1±0,7 мг/л. Підвищення ПКТ спостерігали на 2-у добу до 1,27±0,1 нг/мл, на 3-ю добу – 2,87±0,05 нг/мл, на 6-у добу – 3,2±0,04 нг/мл.

Висновки. Визначення рівня білків гострої фази запалення СРБ та ПКТ у сироватці крові як клініко-діагностичних критеріїв, що відображають початок та важкість гнійно-септичних ускладнень у хворих з ГОТКН на 2-6-у добу післяопераційного періоду, є доступним та високоінформативним методом діагностики, який дає можливість виявити пацієнтів з високим ризиком післяопераційних інфекційних ускладнень ще до клінічних проявів. Пацієнтів, які перенесли інфекційно-гнійні ускладнення, при рівнях СРБ < 10,5 мг/л, ПКТ < 0,3 нг/мл на 7-9 добу після оперативного лікування, безпечно можна виписати зі стаціонару.

Ключові слова: прокальцитонін, С-реактивний білок, колоректальний рак, гнійно-септичні ускладнення.

Вступ. Хірургічне лікування хворих на колоректальний рак є основним методом радикального лікування такої категорії пацієнтів. Оперативні втручання часто є комбінованими та тривалими. Незважаючи на сучасне технічне забезпечення хірургічних втручань та методи передопераційної профілактики (антибіотикопрофілактика), частота післяопераційних ускладнень сягає до 38% та в 3-4% випадків стає причиною летальності [1]. Основними ускладненнями в післяопераційному періоді є інфекційно-гнійні процеси, частота яких сягає до 30%. Раннє виявлення та адекватна лікувальна тактика дозволяють значно знизити наслідки гнійних післяопераційних ускладнень [2]. У зв'язку з чим важливим є використання сучасних, високочутливих, специфічних та доступних маркерів запального процесу. Рутинне використання показника змін рівня лейкоцитів обумовлює більш пізню реакцію у відповідь на інфекційні ускладнення, порівняно з біомаркерами гострої запальної фази. Тому значну роль у ранньому прогнозуванні та діагностиці післяопераційних інфекційних ускладнень відіграє саме оцінка рівня білків гострої фази запалення у сироватці крові [3].

Найбільш специфічним біохімічним маркером бактеріального запалення є поліпетид ПКТ. У

нормі його фізіологічна концентрація складає 0,01-0,05 нг/мл [4]. Наявність бактеріальних ендотоксинів в організмі сприяє швидкому вивільненню його в системний кровотік (через 3-4 години), досягаючи пікової концентрації через 8-24 годин [5]. Доведено, що рівень ПКТ 0,53 нг/мл свідчить про відсутність гнійно-септичних ускладнень. [6]. Другим найбільш специфічним маркером бактеріального запалення є СРБ, який у нормі становить 5 мг/л. Проведене мультицентрове дослідження вказує на високу прогностичну цінність визначення СРБ з 3-ї доби післяопераційного періоду [6].

Мета дослідження. Оцінити ефективність визначення рівнів ПКТ та СРБ у хворих в ранньому післяопераційному періоді як прогностичного фактора післяопераційних інфекційно-гнійних ускладнень.

Матеріали і методи. В основу дослідження покладено результати комплексного обстеження та лікування 115 осіб, хворих на гостру обтураційну товстокишкову непрохідність (ГОТКН) лівої половини ободової кишки. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у хірургічному відділенні №1 КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр» ІФОР (КНП ПКОЦ ІФОР) упродовж 2021–2023 років. Залежно від способу лікування хворі були

поділені на 2 групи. I групу склали 59 (51,3%) хворих на ГОТКН, комплексне лікування яких проводилося згідно з рекомендаціями МОЗ України від 02.04.2010 р. № 297. II групу склали 56 (48,6%) хворих на ГОТКН, лікування яких проводилося за запропонованим нами комплексним лікуванням із застосуванням дезінтоксикаційної, антиоксидантної та антигіпоксантичної терапії, а також гепатопротекторних середників як доповнення до загальноприйнятого лікування. До групи контролю ввійшло 20 практично здорових осіб. Серед обстежених хворих чоловіків було – 54 (46,9%), а жінок – 61 (53%).

Розподіл хворих за віком здійснено відповідно до рекомендацій ВООЗ, прийнятих на Міжнародному семінарі з проблем геронтології, 2016р. Середній вік хворих склав $64,19 \pm 14,07$: чоловіки – $65,84 \pm 14,89$, жінки – $63,52 \pm 14,22$. За віковим показником найбільша кількість пацієнтів – це особи середнього та старшого віку, тобто 86% (74,7 %) серед усіх пацієнтів.

Причинами ГОТКН у досліджуваних хворих були: аденокарцинома ободової кишки селезінкового кута у 9 (7,8 %) пацієнтів, аденокарцинома нисхідного відділу товстої кишки у 14 (12,1%) пацієнтів, аденокарцинома сигмоподібної кишки у 30 (26%) пацієнтів, аденокарцинома ректосигмовидного кута ободової кишки у 62 (53,9%) пацієнтів.

Загальний стан пацієнтів оцінювали за клінічним перебігом захворювання, результатами лабораторно-клінічних та ендоскопічних досліджень, патогістологічного заключення, даних МРТ, КТ, УЗД та рентгенографії.

Визначення ПКТ проводилось імунохроматографічним методом на експрес аналізаторі Ease Reader з використанням картриджів VADA-LAB (Франція). СРБ визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі Liasys з використанням реактивів Chema Diagnostika (Італія). Дослідження проводились у сертифікованій лабораторії КНП ПКОЦ ІФОР.

Щодо методів статистичної обробки інформації, то бази даних формувалися в редакторі «Microsoft Excel 2010» (Microsoft, США). Для їхньої статистичної обробки використано програмне забезпечення «STATISTICA 10» (StatSoft, 48 США). Під час аналізу кількісних даних обов'язково визначали характер розподілу значень показника, використовуючи для цього найбільш строгий із відомих методів – Shapiro-Wilk's W тест. Кількісні показники з ненормальним розподілом у 2 незалежних групах порівнювали за допомогою методу Mann-Whitney U. Порівняння коефіцієнтів кореляції здійснювали у програмі 49 «STATISTICA 10». Критичний рівень значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні дорівнював 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

При поступленні в стаціонар пацієнтам проводили стандартні лабораторні та інструментальні обстеження. Серед обстежених пацієнтів достовірно значних лабораторних відхилень не спостерігалось. Анемію різного ступеня важкості ($Hb < 120$ г/л) виявлено у 35 із 115 (30,4 %; 95 % ДІ 22,2-39,7) хворих, гіпопротеїнемія (загальний білок < 64 г/л) – у 30 із 115 (26,1 %; 95 % ДІ 18,3-35,1), гіпоальбумінемія (рівень альбуміну < 35 г/л) – у 7 із 115 (6,1 %; 95 % ДІ 2,5-

12,1). Лейкоцитарна формула була в межах норми (рівень лейкоцитів $4-9 \cdot 10^9$ г/л) у 106 із 115 (92,2 %; 95 % ДІ 85,7-96,4) обстежених.

Оперативне лікування було спрямоване на усунення ГОТКН шляхом резекції товстої кишки з пухлинним утвором, відновлення прохідності та боротьбу з ендогенною інтоксикацією.

З першої доби післяопераційного періоду щодня проводився моніторинг пацієнтів на наявність запальних процесів в ділянці післяопераційної рани та сформованих стом, якщо такі спостерігалися, та вимірювання показників температури тіла. У 20 із 115 (17,4 %; 95 % ДІ 11,0-25,6) хворих виникли такі ранні гнійно-інфекційні ускладнення: нагноєння післяопераційної рани – 8 із 20 (40,0 %; 95 % ДІ 19,1-63,9) осіб, недостатність швів анастомозу – 6 із 20 (30,0 %; 95 % ДІ 11,9-54,3), абсцес черевної порожнини – 3 із 20 (15,0 %; 95 % ДІ 3,2-37,9), абсцес пресакарального простору – 4 із 20 (20,0 %; 95 % ДІ 5,7-43,7). У доклінічному періоді маркером можливих інфекційно-гнійних ускладнень був показник підвищення температури тіла пацієнта до субфебрильних показників ($37,3 \pm 0,5$ С). У таких хворих проводили визначення маркерів запального процесу, а саме – змін показника кількості лейкоцитів, ПКТ, СРБ – на 2-у та на 6-у добу післяопераційного періоду, оскільки це дає можливість на доклінічній стадії виявити ризик ускладнень. Також у пацієнтів, які перенесли інфекційно-гнійні процеси, дослідження цих показників проводили напередодні виписки зі стаціонару.

Рівень ПКТ та СРБ до операції у хворих з підозрою на інфекційно-гнійні ускладнення раннього післяопераційного періоду був у межах норми. Аналіз отриманих результатів показав, що зростання рівня СРБ у сироватці крові досліджуваної групи пацієнтів спостерігалось з 2-3-ї післяопераційної доби – $15,2 \pm 0,7$ мг/л, до 6-ї доби рівень СРБ продовжував наростати і зберігався на показниках $30,1 \pm 0,7$ мг/л. Збільшення рівнів ПКТ спостерігали на 2-у добу – $1,27 \pm 0,1$ нг/мл, на 3-у добу – $2,87 \pm 0,05$ нг/мл, на 6-у добу – $3,2 \pm 0,04$ нг/мл. Рівень ПКТ 0,05 нг/мл свідчив про низький рівень інтоксикації, що клінічно проявлялося відсутністю гнійно-інфекційних ускладнень. Збільшення ПКТ вище від 0,5 нг/мл вважається патологічним, а значення показника між 0,5 – 2 нг/мл вказує на наявність синдрому системної запальної відповіді. Динаміка росту показників свідчила про розвиток гнійно-інфекційних ускладнень, що вимагало призначення антибіотикотерапії, а в разі необхідності проводилися повторні хірургічні втручання.

Варто зазначити, що підвищення кількості лейкоцитів крові до $12,57 \pm 1,5 \cdot 10^9$ /л спостерігалось лише з 3-4-ї доби післяопераційного періоду та досягло $14,1 \pm 1,3 \cdot 10^9$ /л – на 6-у добу.

При рівнях СРБ $< 10,5$ мг/л, ПКТ $< 0,3$ нг/мл на 7-9 добу післяопераційного періоду хворі можуть бути безпечно виписані зі стаціонару. Проведені нами дослідження вказують на те, що СРБ та ПКТ є чутливими та специфічними маркерами у діагностиці та моніторингу післяопераційних інфекційно-гнійних ускладнень в колоректальній хірургії.

Висновки. Визначення рівня білків гострої фази запалення СРБ та ПКТ у сироватці крові як клініко-діагностичних критеріїв, що відображають

початок та важкість гнійно-септичних ускладнень у хворих з ГОТКН на 2-6-у добу післяопераційного періоду, є доступним та високоінформативним методом діагностики, який дає можливість виявити пацієнтів з високим ризиком післяопераційних інфекційних ускладнень ще до клінічних проявів. Пацієнти, які перенесли інфекційно-гнійні ускладнення, при рівнях СРБ < 10,5 мг/л, ПКТ < 0,3 нг/мл на 7-9 добу після оперативного лікування, безпечно можуть бути виписані зі стаціонару.

References:

1. Gomila A, Gomila A, Carretela J, et al. Risk factors and outcomes of organ-space surgical site infections after elective colon and rectal surgery *Antimicrob. Resist. Infect. Control* – 2017. – Т. 6 – № 1 – 40с. Apr 21:6:40. doi: 10.1186/s13756-017-0198-8/.
2. Hewitt D, Hewitt B, Tannouri S, et al. Reducing colorectal surgical site infections: a novel, resident driven, quality Am. J. 117 Surg. – 2017. – Т. 213 – № 1 – 36–42с. 213(1):36-42. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.04.009. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27427296
3. Gantz O, Zagadailov P, Merchant A, et al. The cost of surgical site infections after colorectal surgery in the United States from 2001 to 2012: A longitudinal analysis *Am. Surg.* – 2019. – Т. 85 – № 2 – 142–149с.
4. Sparreboom C, Dereci A, Boersema G, et al. Cytokines as early markers of colorectal anastomotic leakage: A systematic review and meta-analysis *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2016. 2016:2016:3786418. doi: 10.1155/2016/37864 A. Dereci 18. Epub 2016 Mar 9.
5. Schietroma M, Pessia B, Colozzi S, et al. Septic Complications after Resection for Middle or Low Rectal Cancer: Role of Gut Barrier Function and Inflammatory Serum Markers *Dig. Surg.* – 2017. – Т. 34 – № 6 – 507–517с. doi: 10.1159/000475847. Epub 2017 Aug 3.
6. Facy O, Paquette B, Orry D, et al. Diagnostic accuracy of inflammatory markers as early predictors of infection after elective colorectal surgery. Results from the IMACORS study *Ann. Surg.* – 2016. – Т. 263 – № 5 – 961–966с. doi: 10.1097/SLA.0000000000001303.

UDC 616-074+616.348+616.352-006.6

PROCALCITONIN AND C-REACTIVE PROTEIN ARE PROGNOSTIC MARKERS OF PURULENT-INFECTIOUS POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

V.D. Skrypko, D.V. Bachynskiy

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Postgraduate Surgery and Urology,
Ivano-Frankivsk, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-1555-2030
e-mail: skripko.vasil@gmail.com
ORCID ID: 0009-0002-2643-8951*

e-mail: bachinsky28@gmail.com

Abstract. The main complications in the postoperative period are infectious and purulent processes, the frequency of which reaches 30%. Early detection and adequate treatment tactics can significantly reduce the consequences of purulent postoperative complications. Currently, the primary approach for radical treatment and the final staging of colorectal cancer patients worldwide is surgery, which affects the subsequent patient management strategies.

Therefore, assessment of plasma levels of acute phase proteins (APP) plays an important role in early prediction and diagnosis of postoperative infectious complications. The polypeptide procalcitonin is the most specific biochemical marker of bacterial inflammation. The normal physiological concentrations ranges from 0.01 to 0.05 ng/ml. The second highly sensitive predictor of purulent-septic complications is the C-reactive protein, which is usually at a level of 5 mg/l.

Materials and methods. The study is based on the results of a comprehensive examination of 115 treated ALBO (acute large-bowel obstruction). In the post-operative period, purulent infectious complications occurred in 20 patients (18%). Procalcitonin and C-reactive protein biomarkers were measured on the second and sixth postoperative day, and before the hospital discharge in patients with purulent and inflammatory complications. Increased CRP was observed from day 1 to day 3 in both groups. In purulent-infectious complications, CRP levels continued to increase and remained high until postoperative day 5 (15.2±0.7mg/l). An increase in procalcitonin (PCT) levels was observed on day 1 - (1.27±0.1) ng/ml; on day 3 - (2.87±0.05) ng/ml; on day 6 - (3.2±0.04) ng/ml. Patients had a range of severity from moderate to severe. The dynamics of indicator growth predicted the emergence of purulent infection complications, necessitating the prescription of antibiotic medication and, if necessary, repeated surgical procedures. Clinically, the absence of purulent or infectious complications indicated a low level of intoxication, which has been indicated by the PCT level of 0.05 ng/ml. If PCT rises above 0.5 ng/ml it is considered pathological, while a level between 0.5-2 ng/ml indicates that systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is present.

Conclusions. Determination of the level of acute-phase inflammation proteins, CRP and PCT in blood serum, as clinical and diagnostic criteria reflecting the onset and severity of purulent-septic complications in patients with CKD on the 2nd-6th day of the postoperative period, is an accessible and highly informative method of diagnosis. which makes it possible to identify patients with a high risk of postoperative infectious complications, even before clinical manifestations. Patients who suffered infectious-purulent complications, with CRP levels < 10.5 mg/l, PCT < 0.3 ng/ml on the 7-9th day after surgical treatment, can be safely discharged from the hospital.

Keywords: procalcitonin, C-reactive protein, colorectal cancer, purulent-septic complications.

Стаття надійшла в редакцію 16.11.2023 р.
Стаття прийнята до друку 21.11.2023 р.