

Сніцарь Н. А., Чемич М. Д., Сніцарь А. О., Харченко Л. А.

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ГАРЯЧОК З ВИКОРИСТАННЯМ ПОКАЗНИКІВ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ ТА ПРОКАЛЬЦИТОНІНУ

Сумський державний університет

Сумська обласна клінічна інфекційна лікарня ім. З. Й. Красовицького

Український медичний центр інтенсивної терапії сепсису

Наведені власні дослідження щодо з'ясування структури гарячок невстановленого генезу в хворих, які були госпіталізовані в Сумську обласну інфекційну лікарню ім. З. Й. Красовицького та Український медичний центр інтенсивної терапії сепсису. Доведена доцільність визначення С-реактивного протеїну та прокальцитоніну з метою диференціальної діагностики гарячок.

Ключові слова: гарячка невстановленого генезу, С-реактивний протеїн, прокальцитонін.

Гарячка – неспецифічна реакція людини на подразники інфекційного і неінфекційного походження, яка проявляється підвищенням температури тіла і є загальною ознакою багатьох захворювань. Проте, клінічна картина недуги не завжди співпадає з характерною температурною реакцією. Зміни в оточуючому середовищі, спотворена реакція імунної системи, приймання антибактеріальних препаратів, атиповий перебіг захворювання впливають на те, що ми не можемо використовувати лише клінічні дані при встановленні діагнозу та визначенні ефективності терапії.

Гарячка невстановленого генезу (ГНГ) залишається однією з найскладніших проблем у медицині. Критеріями постановки даного діагнозу є: температура тіла 38 °С і вище; тривалість гарячки 3 тижні і більше або періодичне підвищення температури протягом цього терміну (не менше 4 епізодів за 2 тижні); відсутність остаточного діагнозу після проведення обстеження за допомогою загальноприйнятих (рутинних) методів дослідження [1].

Причинами ГНГ можуть бути захворювання інфекційної природи (25-50 %), злоякісні пухлини (5-15 %), системні захворювання сполучної тканини (15-24 % випадків). У частини хворих (10-30 %) її причина залишається нез'ясованою [1].

Необхідно відзначити, що в останнє десятиліття спостерігаються зміни у структурі етіологічних факторів ГНГ. Роботи, опубліковані в 70-90-х роках минулого сторіччя, були присвячені в основному ГНГ інфекційного походження [2]. Сьогодні гарячки інфекційного походження вже не займають основне місце серед причин гарячкових станів. Зараз, за даними літератури [3], перше місце серед причин ГНГ посіли злоякісні новоутворення.

Часто гарячка [2, 3] супроводжує добре відомі практичному лікарю захворювання, що у більшості випадків є виліковними при своєчасному розпізнаванні. У той же час вона створює занепокоєння як самим пацієнтам, так і лікарям, що вимагає завзятості і терпіння для визначення її причин.

Хворим з гарячкою проводять, як правило, велику кількість складних досліджень. Існує наказ МОЗ України, який регламентує обсяг обстежень при ГНГ на догоспітальному етапі та в стаціонарі [1]. Проте, деякі дослідження мають незначну діагностичну цінність, так як відображають вторинні зміни в організмі, що пов'язані з його реакцією у відповідь на гарячку, та є неспецифічними. Більш зручними маркерами запалення, на відміну від таких, як ШОЕ, підрахунок кількості лейкоцитів та зсув лейкоцитарної формули, є С-реактивний протеїн (СРП) та прокальцитонін (ПКТ).

СРП – мультифункціональний білок гострої фази, що синтезується в печінці та відіграє важливу роль при запаленні, захисті від чужорідних агентів і в автоімунних процесах. Особливість його в тому, що він неспецифічний (стосовно до першопричини запалення), але виявляє високу кореляцію концентрації в крові з тяжкістю хвороби [4]. Рівень СРП швидко і багаторазово (у сотні разів) збільшується при запаленнях різної етіології та локалізації, паразитарних інфекціях, травмах, пухлинах, що супроводжуються запаленням та некрозом тканин [5]. Концентрація інших гострофазових білків рідко зростає більше ніж у 3-5 разів від значень норми. Синтез СРП посилюється вже через 6-8 годин після початку запального процесу, сягаючи максимуму через 1-2 дні, а при одужанні швидко знижується, оскільки напівперіод циркуляції його в крові складає 6 годин. З переходом у хронічну фазу рівень СРП знижується до повного його зникнення, а при загостренні знову підвищується. Але, не дивлячись на позитивні діагностичні якості СРП, його реакція не є специфічною для бактеріальної інфекції. Тому зусилля багатьох дослідників спрямовані на пошук високоспецифічного та чутливого показника (маркера). Результати останніх досліджень дають підстави вважати, що «провісником» (predictor)

тяжких гнійних ускладнень і сепсису може бути визначення ПКТ у плазмі крові, оскільки його рівень тісно пов'язаний з тяжкістю бактеріальної інфекції [4].

Визначення ПКТ, попередника кальцитоніну, може допомогти в ідентифікації бактеріальних інфекцій. Відомо, що завдяки тривалій циркуляції (період напіврозпаду в крові складає 25-35 годин), цей поліпептид є більш стабільним показником інфекційного запалення в порівнянні з прозапальними цитокінами та ендотоксином. Пікові концентрації ПКТ зберігаються протягом 12-48 годин і починають знижуватися через 48-72 години при зменшенні гостроти запального процесу [6]. Встановлено, що припустимі значення концентрації його в плазмі крові у здорових дорослих осіб не перевищують 0,5 нг/мл [7]. У той же час у хворих з тяжкими інфекціями бактеріальної етіології спостерігається збільшення цього показника в десятки на сотні разів. Концентрація ПКТ добре корелює з тяжкістю і перебігом захворювання, й тісно пов'язана з бактеріальною етіологією недуги [8]. При вірусних ураженнях, запаленні неінфекційного генезу рівень ПКТ в крові або не змінюється, або збільшується незначно, не перевищуючи в середньому 2 нг/мл. Результати проведених досліджень дозволяють припускати, що він може бути маркером тяжкої бактеріальної інфекції [6] та застосовуватися для диференціальної діагностики ГНГ з небактеріальною та неінфекційною етіологією [8].

Матеріали та методи

Для вирішення поставлених завдань було проведено детальний аналіз 428 історій хвороб за 2002 – 10 міс. 2012 р.р. осіб із встановленим первинним діагнозом ГНГ, які знаходились на стаціонарному лікуванні в СОКІЛ ім. З. Й. Красовицького. Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 17 хворих з ГНГ, які поступили в стаціонар СОКІЛ за період з серпня 2011 р. по жовтень 2012 р. та 19 пацієнтів з ГНГ, які знаходились на лікуванні в Українському медичному центрі інтенсивної терапії сепсису (УМЦІТС, м. Київ). Вік пацієнтів коливався від 18 до 65 років, чоловіків було 208, жінок - 220. Комплекс клініко-лабораторного обстеження хворих складався з об'єктивного огляду; збору анамнестичних даних; моніторингу температури тіла; досліджень клінічного аналізу крові та сечі, біохімічного - крові, бактеріологічного - крові та сечі, копрологічного; визначення СРП (кількісний аналіз) та ПКТ; ультразвукової діагностики; за потребою - комп'ютерна томографія, рентгенологічне та ендоскопічне обстеження.

Результати досліджень та їх обговорення

Найбільша кількість пацієнтів з ГНГ належала до вікової групи 30-44 років – 202 особи (47,20 %), у віці 18-29 років було 96 хворих (22,43 %), 45-59 років – 89 (20,79 %), 60-74 років – 41 (9,58 %).

Майже однакову частку в структурі ГНГ склали інфекційні хвороби та запальні терапевтичні й хірургічні ураження, на інші неінфекційні причини припадала шоста частина захворювань (рис. 1).

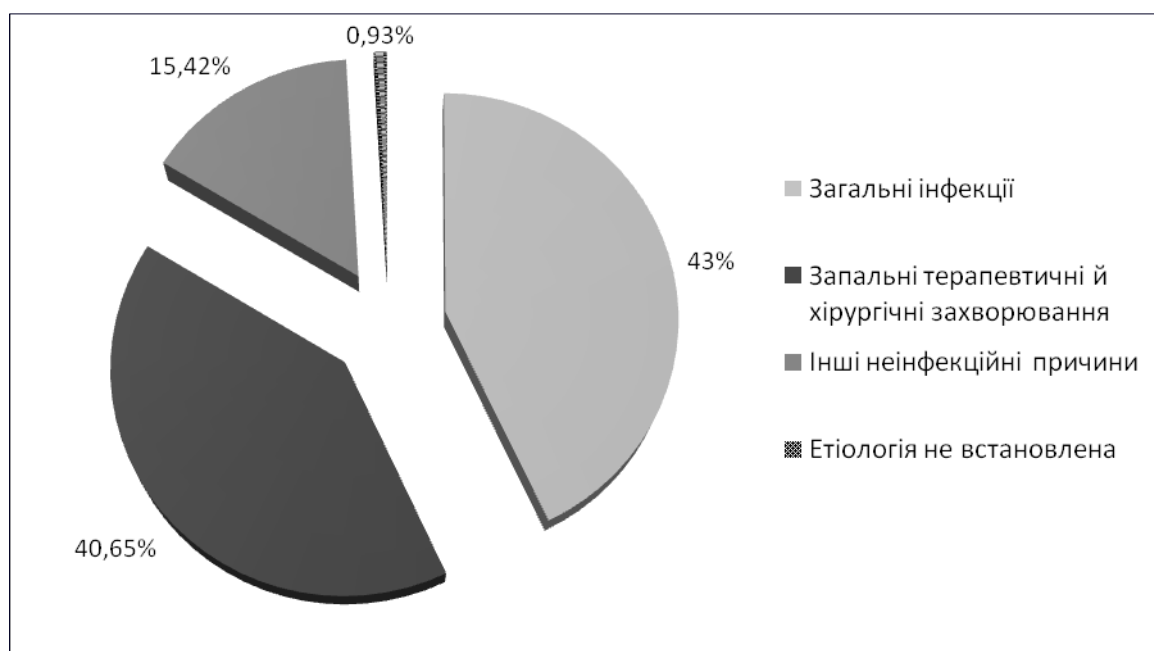


Рис. 1. Структура ГНГ

У структурі інфекційної патології найчастіше зустрічались ГРВІ (23,0 %), сепсис та туберкульоз (10,0 %), значно рідше лептоспіроз, опісторхоз, бруцельоз, бореліоз, бешиха. Серед запальних терапевтичних і хірургічних уражень переважно виявлялись захворювання гепатобіліарної системи (36,0 %), інфекції дихальних (23,0 %) і сечостатевої шляхів (22,0 %), меншу частку склали захворювання кістково-суглобової системи та м'яких тканин (10,0 %), серцево-судинні захворювання (8,0 %). Майже в 9 % осіб виявлено неопластичні процеси (найчастіше рак шлунка та кишківника), у 4,5 % - автоімунні та гематологічні захворювання (агранулоцитоз, лейкоз, тромбоцитопенічна пурпура, ревматична поліміалгія, вузлувата еритема тощо).

Тривалість гарячки до госпіталізації у більшості випадків (45,0 %) склала менше 5-6 діб, 31,0 % осіб госпіталізовано в термін від 11 до 30 днів, 24,0 % - звернулися за допомогою через

місяць або пізніше. Так, 96,15 % пацієнтів з ГРВІ госпіталізовано до 10 дня хвороби, тому вони не можуть підпорядковуватись під категорію «справжніх» ГНГ. До того ж на догоспітальному етапі обстежено менше 30 % хворих (мінімум обстежень – клінічний аналіз крові та сечі, флюорографія).

Серед осіб, яким було проведено поглиблене обстеження з визначенням СРП і ПКТ, сепсис підтвердився у 10 осіб (27,78 %); метаболічні розлади – у 2 (5,55 %); злоякісні захворювання крові – у 1 (2,78 %); хірургічні захворювання (локальний гнійний процес) – у 3 (8,33 %), терапевтичні – у 8 (22,22 %); суто інфекційні – у 6 (16,67%); виписані з діагнозом ГНГ – 6 (16,67%) (рис. 2).

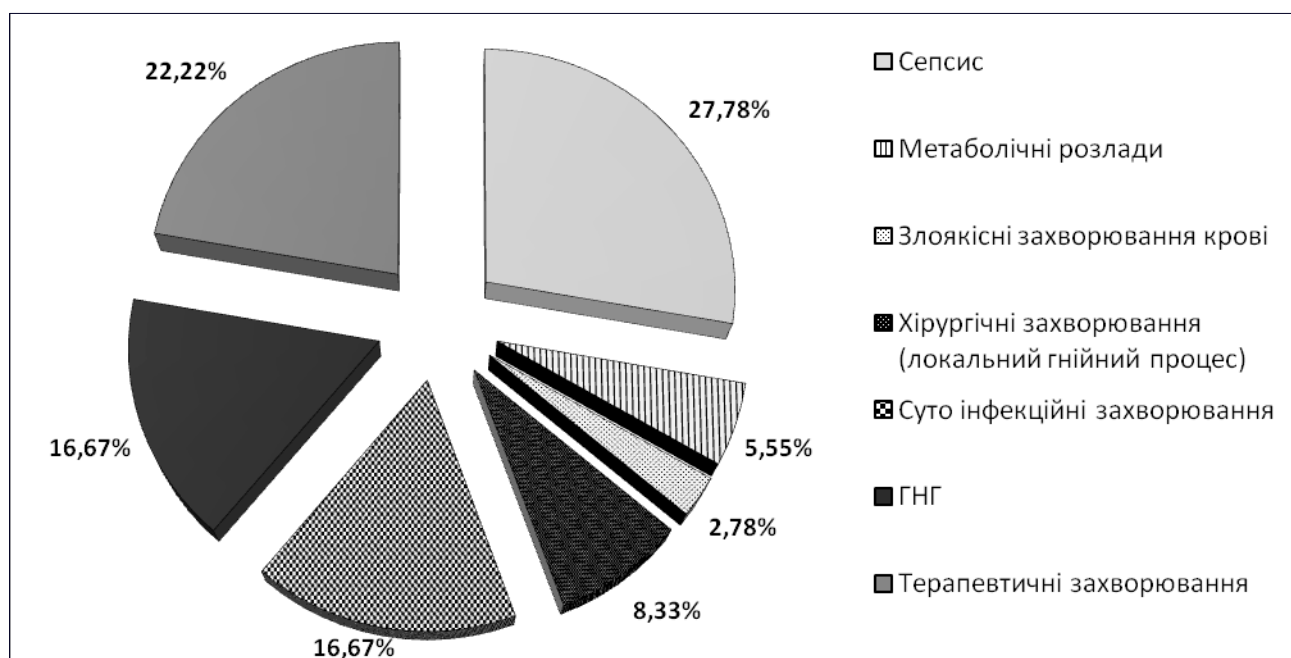


Рис. 2. Розподіл хворих госпіталізованих з ГНГ за заключним діагнозом

Тривалість перебування в стаціонарі коливалась від 2 до 82 днів і в середньому склала (17,73±3,32) дня.

Усім хворим проводили моніторинг температури. Температура (39,0±0,14) °С була лише у 20 пацієнтів (55,56 %), в інших 16 осіб (44,44 %) вона була субфебрильною (37,58±0,1) °С.

У клінічному аналізі крові лейкоцитоз спостерігався у 14 хворих (38,89 %). Зсув лейкоцитарної формули вліво виявлено у 23 осіб (63,89 %), вправо – у 1 людини (2,78 %). ШОЕ

підвищувалась у 31 хворого (86,11 %). Вирахувавши середні показники вмісту в крові лейкоцитів, ми не отримали їх значного підвищення, при цьому паличкоядерний зсув був виражений. Визначалось значне прискорення ШОЕ (табл. 1).

Таблиця 1

Зміни у клінічному аналізі крові хворих на ГНГ (M±m)

Показник	Значення
Лейкоцити, $1 \times 10^9 / \text{л}$	9,83±0,36
Паличкоядерні нейтрофіли, %	16,36±0,67
Сегментоядерні нейтрофіли, %	54,45±0,65
ШОЕ, мм/год	39,36±0,55

У біохімічному аналізі крові у 17 осіб (47,22 %) визначали підвищення рівнів показників печінкових проб (білірубін, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, ЛФ, ГГТ), у 10 (27,78 %) – ниркових проб (сечовина, креатинін). Середні показники вмісту загального білірубину зростали більше ніж у 2 рази, також було отримане помірне підвищення рівнів креатиніну, АлАТ, ГГТ, тоді, як інші показники не відрізнялись від норми (табл. 2).

Таблиця 2

Зміни у біохімічному аналізі крові хворих на ГНГ (M±m)

Показник	Значення
Заг. білірубін, мкмоль/л	46,27±0,99
Сечовина, ммоль/л	8,04±1,29
Креатинін, ммоль/л	156,53±0,81
Білок, г/л	65,68±1,73
АсАТ, Од/л	40,47±0,30
АлАТ, Од/л	51,00±0,92
ЛФ, Од/л	104,12±0,19
ГГТ, Од/л	76,82±0,17

Зміни у клінічному аналізі сечі (протеїнурія, циліндрурія, еритроцитурія) виявлено у 22 осіб (61,11 %). При проведенні УЗД ОЧП майже у кожного другого пацієнта констатовано ураження шлунково-кишкового тракту (гастродуоденіт, холецистит, панкреатит), гепатолієнальний синдром – у 17 осіб (47,22 %), зміни в нирках – у 5 (13,89 %). При бактеріологічному дослідженні крові у 16 шпиталізованих (44,44 %) виділити будь-які мікроорганізми не вдалось, у 6 (16,67 %) були виділені *S. aureus*, *E. cloacae*, *S. epidermidis*, *Str. pyogenes*. Бактеріологічне дослідження сечі у всіх обстежених негативне.

У 11 пацієнтів (30,56 %) були отримані позитивні результати і ПКТ, і СРП. З них у 8 випадках (72,7 %) підтверджено діагноз сепсису, в 2 випадках (18,2 %) – хірургічні захворювання. У 23 осіб (63,9 %) рівень СРП був підвищений, в той час як ПКТ залишився у межах норми. Здебільшого це хворі з терапевтичними захворюваннями та вірусною і паразитарною інфекційною патологією. Випадків, коли ПКТ був підвищений, а СРП у межах норми, не було.

Порівнюючи середні показники результатів досліджень (табл. 3), бачимо, що найбільший вміст лейкоцитів спостерігається в групах з сепсисом та локальним гнійним процесом, проте, лейкоцитоз є і при суто інфекційних захворюваннях. Зсув лейкоцитарної формули та прискорення ШОЕ – у всіх хворих. Причому, найбільші показники ШОЕ - у пацієнтів з сепсисом, злоякісними захворюваннями крові, аутоімунними захворюваннями, ГНГ. ПКТ підвищений лише в групі з сепсисом та локальними гнійними процесами. СРП підвищений у всіх обстежених.

Таблиця 3

Зміни лабораторних показників у хворих з ураженнями різного генезу

Група	Лейк., 1х 10 ⁹ /л	П/я, %	С/я, %	ШОЕ, мм/год	ПКТ, нг/мл	СРП, мг/л
Сепсис	12,87±0,03	19,50±0,18	64,20±0,04	50,90±0,99	17,47±0,88	51,86±0,57
Локальний гнійний процес	13,23±0,05*	25,33±0,57*	56,33±0,69 *	32,33±0,93*	4,89±1,05*	48,0±0,2
Метаболічні розлади	6,45±0,05*	10,50±0,5*	62,50±0,5	45,0±1,0*	0,05±0,01*	49,0±1,0
Терапевтичні захворювання	7,8±0,46*	12,0±0,9*	56,75±0,1*	30,5±0,89*	0,28±0,14*	53,29±0,9
Суто інфекційні захворювання	9,87±0,93*	15,83±0,35*	49,33±7,41 *	14,67±0,11*	0,13±0,03*	19,85±0,04*
ГНГ	7,05±0,8*	19,0±0,53*	49,17±0,15 *	53,5±0,5	0,98±0,84*	-

Примітка. * – достовірна різниця у порівнянні з показниками групи з сепсисом (p<0,05-0,001).

При дослідженні кореляційних зв'язків у групах пацієнтів з ГНГ, було з'ясовано, що наявні прямі сильні кореляційні зв'язки між рівнями лейкоцитів і ПКТ (+0,71, p<0,05); прямі

середньої сили між ШОЕ і ПКТ (+0,43, $p < 0,05$); прямі слабкі між ПКТ і СРП (+0,31, $p < 0,05$), ШОЕ і СРП (+0,37, $p < 0,05$); а також зворотні слабкі зв'язки між лейкоцитами та СРП (-0,20), лейкоцитами та ШОЕ (-0,26), проте вони не досягли рівня достовірності.

Висновки

1. Серед пацієнтів з ГНГ переважають особи репродуктивного та працездатного віку (на віковий діапазон від 18 до 59 років припадає понад 90 %).
2. Більше половини пацієнтів, що надійшли у СОКІЛ з діагнозом ГНГ - терапевтичного профілю. На догоспітальному етапі обстежується лише 30 % хворих (мінімум обстежень). Не виконуються вимоги критеріїв встановлення діагнозу ГНГ.
3. На сьогодні є недостатнім використання для диференціальної діагностики ГНГ загальноприйнятих лабораторних даних. При цьому також доцільно здійснювати визначення прокальцитоніну для підтвердження бактеріального генезу гарячок та С-реактивного протеїну для контролю за станом хворого та ефективністю антибактеріальної терапії.
4. С-реактивний протеїн недоцільно використовувати з метою диференціальної діагностики гарячок. Його достовірне підвищення зареєстроване у 63,9 % досліджень. Завдяки його чутливості та лабільності, доцільно застосовувати у щоденному моніторингу ефективності антибактеріальної терапії з метою прийняття рішення про відміну антибактеріального препарату.
5. Прокальцитонін доцільно використовувати при диференціальній діагностиці гарячок та з метою швидкого розпізнавання небезпечних ускладнень (сепсис, гнійні процеси тощо). Підвищення прокальцитоніну зареєстроване у 80,0 % хворих з сепсисом до ($17,47 \pm 0,88$) та у 50,0 % - з локальним гнійним процесом до ($4,89 \pm 1,05$).

Література

1. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на гарячку невідомого походження: Затверджено наказом МОЗ України № 626 від 8.10.2007 р. // Журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія». – 2008. - №1. – С. 56-57.
2. Волков В. С. Лихорадка неясного генеза в клинике внутренних болезней / В. С. Волков, Г. В. Волгина, Г. В. Зиновьева // Современная медицина. 1983. - № 2. - Современная медицина. - С. 92-94.

3. Сидорова Л. Л. Лихорадка неясного генеза / Л. Л. Сидорова // Украинский медицинский вестник. 2006. - № 6. - С. 30-33.
4. Дєєв В. А. С-реактивний білок і прокальцитонін у хворих на гострий некротичний панкреатит / В. А. Дєєв, І. В. Хом'як, О. С. Прилуцький // Журнал «Лабораторна діагностика». 2007. - № 3(41). - Київ, ТОВ «ДІА». – С. 11-16.
5. Вельков В. В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в диагностике воспалительных процессов / В. В. Вельков // Научно-практический журнал для врачей. – 2008. - № 3. - Москва, «Диакон». – С. 14-19.
6. Чурсина Е. С. Прокальцитонин и его значение как маркера тяжелых бактериальных инфекций у новорожденных детей / Е. С.Чурсина, Г. М.Дементьева // Журнал «Российский вестник перинатологии и педиатрии». – 2007. – Т. 52. - № 6. - С. 21-25.
7. Meisner M. Guide for the Clinical Use of Procalcitonin (PCT). Diagnosis and Monitoring of Sepsis/ Michael Meisner, Jerome Pugin, Alain Leon. - 10st edition – Bremen: UNI-MED, 2011.
8. Meisner M. Procalcitonin – Biochemistry and Clinical Diagnosis / Michael Meisner. – 1st edition – Bremen: UNI-MED, 2010.

Приведены данные исследования по выяснению структуры лихорадок неясного генеза у больных, госпитализированных в Сумскую областную клиническую инфекционную больницу им. З. Й. Красовицкого и Украинский медицинский центр интенсивной терапии сепсиса. Установлена целесообразность определения С-реактивного протеина и прокальцитонина с целью дифференциальной диагностики лихорадок.

Ключевые слова: *лихорадка неясного генеза, С-реактивный протеин, прокальцитонин.*

There have been provided results on independent investigation aimed at the ascertainment of the structure of the fevers having unknown origin and being diagnosed in cases with the patients hospitalized in the Sumy Regional Clinical Infectious Diseases Hospital Z. Y. Krasovitsky and Ukrainian Medical Center intensive care sepsis. There has been established the necessity to determine the C-reactive protein and procalcitonin in order to implement the differential fever diagnosis.

Keywords: *fever of unknown origin, C-reactive protein, procalcitonin.*