

УДК 616.37-002.4-036.11-089

ВАСИЛЬЕВ А.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк, Украина

РАННЕЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Резюме. Материал и методы. Дана общая характеристика известным скрининговым системам оценки тяжести острого панкреатита (ОП) — Ranson's, APACHE II, Balthazar, Glasgow, Marshall, SOFA, BISAP и HAPS. Автором представлена необходимость раннего (при госпитализации) распознавания тяжелого острого панкреатита. Рассмотрены недостатки приведенных балльных систем для прогнозирования тяжелого острого панкреатита. Раскрыта общая технология для создания известных систем — это выявление синдрома системного воспалительного ответа, формирующейся или состоявшейся органной недостаточности. Целью данного исследования явилась разработка простых критериев, позволяющих быстро и достоверно, еще в начале заболевания дифференцировать тяжелое течение ОП. Для достижения цели была организована электронная база данных 296 оперированных в клинике больных с тяжелым острым панкреатитом за период 2008–2012 гг. и еще 48 больных, умерших в клинике без оперативного вмешательства от крайне тяжелого некротического панкреатита. Для сравнения средних значений использовали *t*-тест для независимых выборок. В случаях, когда данные не подчинялись нормальному распределению, применяли непараметрический *U*-тест Манна — Уитни. Для сравнения категориальных переменных применили тест χ^2 и *U*-тест Манна — Уитни. Многофакторный анализ проводили с использованием ступенчатой логистической регрессии для категориальных переменных и пошаговой линейной регрессии для непрерывных данных. Порогом статистической значимости сочли общепринятый уровень $p \leq 0,05$. Результаты с уровнем $p \leq 0,01$ рассматривали как статистически значимые, а с уровнем $p \leq 0,001$ — как высокозначимые.

Результаты и обсуждение. В результате статистического анализа были получены 15 значимых прогностических критериев, подтверждающих тяжелое течение острого панкреатита. Проведена сравнительная характеристика специфических шкал с предложенной системой оценки тяжести панкреатита.

Выводы. Предложенная система диагностики тяжелого острого панкреатита проста, специфична, экономична и достоверна в экстренной диагностике тяжелого острого панкреатита. Распознанный при госпитализации тяжелый острый панкреатит является абсолютным показанием к лечению больного в отделении интенсивной терапии специализированного хирургического отделения. Традиционные балльные системы оценки тяжести острого панкреатита актуальны в специализированных отделениях интенсивной терапии для проведения системного мониторинга эффективности проводимого лечения. Своевременная интенсивная терапия острого панкреатита обеспечивает лучшую эффективность и качество лечения больных.

Ключевые слова: острый панкреатит, тяжелый острый панкреатит, диагностика острого панкреатита, система оценки тяжести острого панкреатита.

Острый панкреатит (ОП) характеризуется разнообразным и нередко непредсказуемым клиническим течением. Ранний индивидуальный прогноз тяжести ОП характеризуется значительно лучшими результатами лечения за счет своевременной интенсивной терапии. Согласно международному web-консенсусу 2012 года, посвященному пересмотру классификации ОП, принятой в Атланте [2], рекомендуется выделять три формы ОП по тяжести клинического течения: нетяжелый, умеренный и тяжелый ОП. Тяжелый ОП определяется стойкой (длящейся более 48 часов) органной или полиорганной недостаточностью (ПОН), форми-

рованием жидкостных коллекторов и некрозом поджелудочной железы (ПЖ). Умеренно тяжелый ОП определяется преходящей органной недостаточностью, местными осложнениями ОП и обострением сопутствующих заболеваний. Легкий ОП не проявляет себя органной недостаточностью, местными и системными осложнениями. Важной задачей для хирурга является ранняя (в первые часы с момента обращения больного)

© Васильев А.А., 2014

© «Украинский журнал хирургии», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

диагностика тяжелого ОП. С этой целью предложены и применяются различные клинические и балльные системы оценки тяжести ОП. Наиболее распространены системы оценки тяжести ОП по Ranson's, APACHE II, Balthazar, Glasgow, Marshall, SOFA. Однако для каждой из перечисленных систем был обнаружен ряд недостатков. Так, стратификация больных по шкалам Ranson's и Glasgow требует 48-часового наблюдения, и спустя 48 часов эти системы уже не используются, т.е. обладают только прогностической значимостью. Стратификация по Balthazar возможна лишь в специализированных центрах с соответствующим оборудованием. Компьютерная или магнитно-резонансная томография с внутривенным болюсным контрастированием показана для больных с уже установленным тяжелым ОП и применяется не ранее 72 часов от начала болезни. Исследование не является скрининговым. APACHE II, являясь универсальной шкалой с высокой прогностической значимостью, содержит в себе 14 параметров, ряд из которых не рутинные и дорогостоящие. Системы оценки Marshall и SOFA регистрируют эффективность проводимого лечения по 6 параметрам в динамике. В последние годы представлены и нашли распространение две новые специфические системы оценки тяжести ОП: шкала BISAP (The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) [1, 3] и HAPS (The Harmless Acute Pancreatitis Score) [4]. Пять параметров, необходимых для BISAP-анализа, просты, диагностически значимы, не требуют значительных затрат. Преимущества BISAP — специфичность к ОП, высокая корреляция со шкалой APACHE II, минимальное количество параметров оценки общего состояния. Главное направление в использовании BISAP, как и APACHE II, — прогноз госпитальной летальности и динамическая оценка эффективности лечения больных с тяжелым ОП в ОИТ. Однако BISAP чувствительна только для пациентов с развившейся органной дисфункцией. HAPS — наиболее простая система выявления больных ОП, которые не нуждаются в интенсивной терапии, основана на отсутствии у пациента перитонеальной симптоматики при нормальных значениях гематокрита и сывороточного креатинина. На наш взгляд, первый параметр системы HAPS весьма субъективен. Другими достоверными маркерами тяжелого ОП являются биохимические маркеры острого воспаления: эластаза гранулоцитов, фактор некроза опухоли, прокальцитонин, сывороточный трипсиноген, интерлейкины-6, -8 и -10, С-реактивный протеин. Однако и последние не относятся к способам экстренной диагностики, дорогостоящи и носят скорее доказательный характер в выборе той или иной прикладной системы оценки и прогнозирования. В конечном счете, технология любой известной системы оценки тяжести ОП заключается в лабораторном и/или инструментальном выявлении синдрома системного воспалительного ответа, формирующейся или развившейся органной недостаточности, что и определяет тяжесть ОП при госпитализации больного. Практического хирурга скорее будет интересовать доступная, недорогая, простая в применении

система определения тяжести ОП. В связи с этим целью данного исследования является разработка простых критериев, позволяющих быстро и достоверно дифференцировать тяжелое течение ОП.

Материал и методы

В статистическом пакете Excel для Windows была организована база данных для идентификации больных с подтвержденным тяжелым острым панкреатитом, пролеченных в клинике в период с 2008 по 2012 год. Критерии включения в группу больных с тяжелым ОП: доказанный тяжелый ОП (сонографические признаки ОП и его местные осложнения, гиперамиллаземия при госпитализации, пребывание в отделении интенсивной терапии (ОИТ) 24 часа и более, документированная органная и ПОН, перенесенные эндоскопические, мини-инвазивные дренирующие и открытые оперативные вмешательства и умершие в первые 72 часа после госпитализации без оперативного лечения). В ретроспективное когортное исследование были включены 296 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с тяжелым ОП и 48 умерших больных. В контрольную группу вошли 320 больных с нетяжелым ОП, пролеченных консервативно. Были изучены демографические показатели, результаты объективного исследования, инструментальные методы исследования и лабораторные данные. Верхнюю границу уровня гематокрита считали нормальной для мужчин 43 %, для женщин — 40 %; верхний уровень глюкозы крови считали нормальным до 10 ммоль/л; уровень креатинина сыворотки крови — 150 мкмоль/л и более. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) регистрировали по общепризнанным критериям: частота сердечных сокращений более 90 в 1 мин, температура тела меньше 36 °С или больше 38 °С, лейкопения (меньше 4000 в мм³) или лейкоцитоз (более 12000 в мм³), тахипноэ (больше 20 в 1 минуту или значение PO₂ — 80 мм рт.ст. и ниже). Перитонеальную симптоматику считали положительной при наличии любого количества выпота в брюшной полости, документированного УЗИ или при лапароцентезе (ЛЦ). Плевральный выпот и гидроперикард регистрировали сонографически и рентгенологически. Ожирение подтверждали согласно критериям Всемирной организации здравоохранения по ожирению (IOTF WHO TRS 894) при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м².

Для проверки гипотезы о нормальности распределения переменных величин применили тест Колмогорова — Смирнова. Для сравнения средних значений использовали t-тест для независимых выборок. В случаях, когда данные не подчинялись нормальному распределению, определяли медиану, нижний и верхний квартили и применяли непараметрический U-тест Манна — Уитни. Для сравнения категориальных переменных применили тест χ^2 и U-тест Манна — Уитни. Порогом статистической значимости сочли общепринятый уровень $p \leq 0,05$. Результаты с уровнем $p \leq 0,01$ рассматривали как статистически значимые, а с уровнем $p \leq 0,001$ — как высокозначимые.

Многофакторный анализ проводили с использованием ступенчатой логистической регрессии для категориальных переменных и пошаговой линейной регрессии для непрерывных данных. Для многофакторного анализа использовали статистический пакет Statistica v.5.5A.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа нами были получены 15 значимых параметров, позволяющих прогнозировать тяжелое течение ОП на момент госпитализации больного. Такие маркеры, как гиперамилаземия, этиология ОП (билиарный, алкогольный и др.), возраст больного, ишемия миокарда, олигурия и тромбоцитопения, не показали своей значимости. Все 15 параметров отражены в известных балльных системах. Мы сочли важным выделение ССВО в отдельно изучаемый фактор, поскольку его диагностика по составляющим вариабельна и не представляет трудностей для практического врача. Под понятием «боль, требующая перидуральной анестезии», мы понимаем то состояние, когда традиционное обезболивание нестероидными противовоспалительными препаратами и наркотическими анальгетиками не купирует эпигастральную боль в течение 4 часов (табл. 1).

Нарастание эпигастральной боли, метеоризм и гиперамилаземия после эндоскопического вмешательства на большом сосочке двенадцатиперстной кишки как маркер тяжелого ОП рассматривается нами впервые. Это та редкая и крайне нежелательная реакция, когда хирург наблюдает развитие тяжелого ОП с первых часов после окончания операции. Такие пациенты нуждаются в немедленной интенсивной терапии и стентировании вирусунгова протока. Под перитонеальной симптоматикой как прогностическим признаком

мы понимаем не только сомнительные клинические симптомы раздражения брюшины, что в значительной мере субъективно, но и наличие выпота в брюшной полости в любом количестве и любой локализации, выявляемое при сонографии. Под маркером «плевральный и перикардиальный выпот» рассматривали и такую базальную легочную инфильтрацию, как панкреатит-ассоциированное повреждение легкого, вслед за которым наступает экссудация.

Для диагностики выделенных чувствительных маркеров требуется краткое (не более часа) физикальное, инструментальное и лабораторное обследование больного. Причем лабораторные исследования относятся к рутинным. Маркеры становятся значимыми при доказанном ОП: характерная эпигастральная боль, сонографические признаки ОП и повышение уровня амилазы плазмы крови в 3 раза и более. Представленные критерии не требуют, на наш взгляд, какой-либо табличной организации и балльного подсчета. Доказанный ОП и два любых из приведенных критериев достоверно подтверждают тяжелое течение ОП. Доказанный ОП и отсутствие у больного маркеров тяжелого ОП определяют панкреатит как нетяжелый.

Для тестирования предложенной нами системы диагностики тяжелого ОП мы провели сравнительную оценку чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости с результатами оценки тяжести ОП по наиболее простым и специфичным для ОП балльным системам: Ranson's, BISAP и HAPS.

Приведенные результаты демонстрируют достаточную достоверность в прогнозировании тяжелого ОП. Своевременное начало интенсивной терапии тяжелого ОП позволило нам снизить послеоперационную летальность при тяжелом ОП до 7,48 % (табл. 2).

Таблица 1. Результаты многофакторной логистической регрессии и обратного многовариантного регрессионного анализа клинических факторов в прогнозировании тяжелого ОП

Многофакторная логистическая регрессия	ОШ	95% ДИ	P-value
Боль, требующая перидуральной анестезии	3,49	0,81–14,8	< 0,019
Прогрессирующая боль после эндоскопической папиллосфинктеротомии	3,23	0,79–13,1	0,013
Перитонеальная симптоматика (УЗИ или ЛЦ)	2,75	0,42–17,0	0,014
ССВО	3,21	0,68–12,8	0,002
Плевральный (перикардиальный) выпот	2,22	0,33–12,0	0,001
Гипотония	2,77	0,36–15,8	0,016
Внутрибрюшная гипертензия II степени и выше	3,24	0,88–15,0	0,017
Мочевина плазмы	1,31	0,21–5,11	0,013
Гипербилирубинемия	1,12	0,21–4,44	0,011
Креатинин свыше 150 мкмоль/л	1,56	0,38–6,13	0,012
Высокий гематокрит	1,26	0,25–4,77	0,019
Гипергликемия	1,28	0,24–5,75	0,022
Нарушения сознания	2,71	0,44–16,2	0,025
Кожные симптомы ОП	1,67	0,33–5,92	0,027
ИМТ \geq 30 кг/м ²	1,89	0,31–8,11	0,091

Примечания: ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; P-value — значимая вероятность результата.

Таблиця 2. Сравнительная оценка чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости в диагностике тяжелого ОП (95% ДИ)

Тяжелый ОП	Se	Sp	ПДЦ	ОДЦ
Ranson's	82,4 (68,9–91,7)	91,2 (84,8–94,2)	70,1 (56,4–81,6)	96,2 (90,1–98,4)
BISAP	39,5 (25,2–54,4)	92,6 (86,8–96,6)	58,7 (39,8–75,5)	85,4 (78,7–90,1)
HAPS	29,0 (24,0–34,0)	97,0 (88,2–99,2)	98,2 (92,2–99,4)	22,0 (18,0–28,0)
СДТОП	63,3 (45,5–78,1)	68,5 (60,6–75,5)	56,2 (38,8–64,5)	84,9 (78,5–89,6)

Примечания: Se — чувствительность; Sp — специфичность; ПДЦ — диагностическая ценность положительного результата; ОДЦ — диагностическая ценность отрицательного результата; СДТОП — система диагностики тяжелого острого панкреатита.

Выделение ОП с умеренно тяжелым течением, что подразумевает проходящую (в течение 48 часов) органическую недостаточность при наличии местных осложнений ОП, считаем преждевременным. Такая дефиниция имеет скорее научный интерес, чем практический. Нуждается в подклассификации панкреатит с фульминантным течением, который сопровождается прогрессирующей ПОН, когда и своевременная интенсивная терапия становится безуспешной. Любой прогноз в пользу тяжелого ОП требует госпитализации больного в ОИТ специализированных хирургических клиник с возможностью системного и инструментального мониторинга.

Выводы

1. Предложенная система диагностики тяжелого острого панкреатита проста, специфична, экономична и достоверна в экстренной диагностике тяжелого острого панкреатита.

2. Распознанный при госпитализации тяжелый ОП является абсолютным показанием к лечению больного в отделении интенсивной терапии специализированного хирургического отделения.

3. Традиционные балльные системы оценки тяжести ОП актуальны в специализированных отделениях

интенсивной терапии для проведения системного мониторинга эффективности проводимого лечения.

4. Своевременная интенсивная терапия ОП обеспечивает лучшую эффективность и качество лечения острого панкреатита.

Список литературы

1. *A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis* / V.K. Singh, B.U. Wu, T.L. Bollen [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 966–71.
2. *Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus*. Acute Pancreatitis Classification Working Group / P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut.* — 2013. — Vol. 62. — P. 102–111.
3. *The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study* / B.U. Wu, R.S. Johannes, X. Sun [et al.] // *Gut.* — 2008. — Vol. 57. — P. 1698–1703.
4. *The Harmless Acute Pancreatitis Score: A Clinical Algorithm for Rapid Initial Stratification of Nonsevere Disease* / P.G. Lankish, B. Weber-Dany, K. Hebel [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* — 2009. — Vol. 7 — P. 702–705.

Получено 29.11.13 □

Васильев О.О.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, м. Донецьк, Україна

РАННЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОГО ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Резюме. Матеріал і методи. Наведена загальна характеристика відомим скринінговим системам оцінки тяжкості гострого панкреатиту (ГП) — Ranson's, APACHE II, Balthazar, Glasgow, Marshall, SOFA, BISAP і HAPS. Автором представлена необхідність раннього (при госпіталізації) розпізнавання тяжкого гострого панкреатиту. Розглянуто недоліки наведених балльних систем для прогнозування тяжкого гострого панкреатиту. Розкрито загальна технологія для створення відомих систем — виявлення синдрому системної запальної відповіді, органічної недостатності, що формується або вже відбулася. Метою даного дослідження є розробка простих критеріїв, що дозволяють швидко і вірогідно ще на початку захворювання диференціювати тяжкий перебіг ГП. Для досягнення мети була організо-

вана електронна база даних 296 оперованих у клініці хворих із тяжким гострим панкреатитом за період 2008–2012 рр. і ще 48 хворих, які померли в клініці без оперативного втручання від украї тяжкого перебігу некротичного панкреатиту. Для порівняння середніх значень використовували t-тест для незалежних вибірок. У випадках, коли дані не підпорядковувалися нормальному розподілу, застосовували непараметричний U-тест Манна — Уїтні. Для порівняння категоріальних змінних застосували тест χ^2 і U-тест Манна — Уїтні. Багатофакторний аналіз проводили з використанням ступінчастої логістичної регресії для категоріальних змінних і покрокової лінійної регресії для безперервних даних. Порогом статистичної значущості визнали загальноприйнятий рівень $p \leq 0,05$. Результати з

рівнем $p \leq 0,01$ розглядали як статистично значущі, а з рівнем $p \leq 0,001$ — як високозначущі.

Результати й обговорення. За результатами статистичного аналізу були отримані 15 значущих прогностичних критеріїв, що підтверджують тяжкий перебіг гострого панкреатиту. Проведена порівняльна характеристика специфічних шкал із запропонованою системою оцінки тяжкості панкреатиту.

Висновки. Запропонована система діагностики тяжкого гострого панкреатиту проста, специфічна, економічна та вірогідна для невідкладної діагностики тяжкого гострого панкреатиту. Розпізнаний при госпіталізації тяжкий гострий панкреатит

є абсолютним показанням до лікування хворого у відділенні інтенсивної терапії спеціалізованого хірургічного відділення. Традиційні бальні системи оцінки тяжкості гострого панкреатиту актуальні в спеціалізованих відділеннях інтенсивної терапії для проведення системного моніторингу ефективності лікування, що проводиться. Своєчасна інтенсивна терапія тяжкого гострого панкреатиту забезпечує кращу ефективність і якість лікування.

Ключові слова: гострий панкреатит, тяжкий гострий панкреатит, діагностика гострого панкреатиту, система оцінки тяжкості гострого панкреатиту.

Vasilyev A.A.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

EARLY PREDICTION OF SEVERE ACUTE PANCREATITIS

Summary. Material and methods. The general characteristic of known scoring system assessing the severity of acute pancreatitis: Ranson's, APACHE-II, Balthazar, Glasgow, Marshall, SOFA, BISAP and HAPS. Author shows the need for early (at hospitalization) recognition of severe acute pancreatitis. Disadvantages of the above scoring systems for prediction of severe acute pancreatitis were considered. Discloses a common technology to create the known systems is to identify the systemic inflammatory response syndrome, or emerging held organ failure. The purpose of this study was to develop simple criteria to quickly and reliably, even in the beginning of the disease difficult to differentiate severe course of acute pancreatitis. To achieve the goal was organized electronic database operated 296 clinic patients with severe acute pancreatitis in 2008–2012, 48 patients died in the hospital without surgery from dire necrotizing pancreatitis. For comparison, the average values of used t-test for independent samples. In cases where the data did not obey the normal distribution used nonparametric U-test of Mann-Whitney. To compare categorical variables used χ^2 test and U-test Mann Whitney. Multivariate analysis was performed using stepwise logistic regression for categorical variables and stepwise linear re-

gression for continuous data. Threshold of statistical significance found the generally accepted level $p \leq 0.05$. Results with the level of $p \leq 0.01$ were considered as statistically significant, and the level of $p \leq 0.001$ — as highly significant.

Results and Discussion. As a result of statistical analysis were obtained 15 significant prognostic criteria, confirming a severe course of acute pancreatitis. The proposed system of comparative characterization of specific scores to assess the severity of pancreatitis.

Conclusions. The proposed system of diagnosis of severe acute pancreatitis is simple, specific, economical and reliable in emergency diagnosis of severe acute pancreatitis. Recognized at admission severe acute pancreatitis is an absolute indication for treatment of the patient in the intensive care unit of a specialized surgical department. Traditional scoring systems assess the severity of acute pancreatitis in the relevant specialized ICU for system monitoring of treatment efficacy. Timely intensive therapy of acute pancreatitis provides better efficiency and quality of treatment.

Key words: acute pancreatitis, severe acute pancreatitis, diagnosis of acute pancreatitis, system for evaluation acute pancreatitis severity.