

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Политов С.Я., Балныков С.И., 2016

УДК 616-089

ЗНАЧИМОСТЬ АМИЛАЗНОГО ТЕСТА В ПРОГНОЗЕ ЛЕТАЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ В ПЕРВЫЕ ТРОЕ СУТОК ОТ НАЧАЛА ЗАБОЛЕВАНИЯ

С.Я. Политов, С.И. Балныков

Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль

Проанализированы результаты показателей амилазы крови (160 исследований) в первые трое суток от начала деструктивного панкреатита у 149 пациентов с целью прогнозирования раннего летального исхода в первые 72 часа от начала заболевания. Выявлено, что при значениях фермента выше 749 ЕД/л прогнозируется ранний летальный исход (чувствительность – Se. – 72,7%, специфичность – Sp. – 71,8%). Более точным является прогноз на основе многофакторной модели совокупного влияния активности амилазы, концентрации натрия сыворотки крови и относительного количества лимфоцитов по уровню ассоциированного критерия более «-2,52» (Se.- 71,4%, Sp.- 83,2%).

Ключевые слова: панкреонекроз, амилаза, регрессионный анализ.

Несмотря на технологический прогресс в медицине летальность при остром деструктивном панкреатите остается на достаточно высоком уровне [1, 4, 5]. В выборе адекватной лечебной тактики при деструктивном панкреатите важное место занимает раннее выявление групп риска тяжелого течения заболевания и летального исхода [1, 2, 7, 11]. Для этого в хирургической практике широко применяются шкалы органных дисфункций: Ranson, Imrie, APACHE II, APACHE, SAPS, MODS, Balthazar (KT), SOFA [7, 9]. Однако их прогностическая ценность не абсолютна (AUC 0,75-0,84) [9], а процедура их выполнения сложна [2, 6, 8]. В связи с этим, интерес представляет возможность прогноза вероятности летального исхода по наиболее распространенному и широко применяемому маркеру острого панкреатита – уровню амилазы крови. В национальных рекомендациях стран западной Европы, северной Америки и Японии, амилаза используется как фактор прогноза развития острого панкреатита [11, 12, 14]. Исследований касающихся прогноза тя-

жести течения, объема некрозов и летальности мало. Современные методы многофакторного статистического анализа в них не использовались.

Указанные проблемы обусловили цель настоящего исследования – выявление групп риска раннего летального исхода (первые трое суток от начала панкреонекроза) по значениям уровня амилазы сыворотки крови.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 149 больных с панкреонекрозом поступавших в хирургические отделения Ярославской областной клинической больницы, за период с 1996 по 2011 годы, городской больницы №1 г. Вологды, за период с 2005 по 2010 годы, городской больницы №2 г. Костромы за период с 2008 по 2009 годы и городской больницы №1 г. Рыбинска за период с 2008 по 2009 годы. Всем пациентам в течение первых трех суток от начала заболевания выполнялось исследование уровня амилазы сыворотки крови (160 наблюдений).

Критериями панкреонекроза считали: 1) обнаружение некроза поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки в ходе операции; 2) наличие некроза поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки на патологоанатомическом вскрытии, у не оперированных больных; 3) наличие у не оперированных больных жидкостных образований с секвестрами, по результатам ультразвукового исследования, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии.

Ранним летальным исходом считали смерть в течении первых трех суток от начала развития панкреонекроза.

Амилаза крови определялась унифицированным методом и выражалась в международной системе единиц активности.

Прогнозирование ранней смерти проводили в 3 этапа. На первом, сравнивали уровни амилазы у выживших и умерших в указанные сроки. При выявлении достоверных (t-критерий и U-критерий; $p < 0,05$) различий переходили ко второму этапу – прогнозированию летального исхода с помощью ROC-анализа. Точность прогноза определяли по величине AUC (площади под характеристической кривой) и по порогу отсечения (значению критерия с наилучшим соотношением чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Уровень AUC классифицировали на основе экспертной шкалы значений AUC [3]. Такая интерпретация оказывалась возможной только при площади под характеристической кривой, достоверно (U-критерий; $p < 0,05$) отличающейся от площади под бесполезным классификатором. На третьем этапе с помощью многофакторных моделей пытались улучшить возможность прогноза ранней летальности. Для этого использовали логистическую регрессию. По ее результатам определяли наличие достоверно существующей модели совместного влияния сразу нескольких факторов (амилазы крови и других) на изменения летальности (критерий χ^2 ; $p < 0,05$), достоверность вхождения каждого из предикторов в модель (критерий χ^2 ; $p < 0,05$). Определяли направленность влияния каждого из этих

факторов на летальность: «-» перед регрессионным коэффициентом предиктора означал увеличение летальности при числовом уменьшении его значения, «+» – увеличение летальности при увеличении значений предиктора. Устойчивость модели оценивали по отношению шансов (OR). Модель признавалась устойчивой при OR близком к 1. Результатом применения логистической регрессии было определение ассоциированного критерия, по изменениям которого в ROC-анализе оценивали точность прогноза, сравнивая ее с точностью амилазного одномерного теста.

Статистическую обработку полученных данных производили на компьютере с помощью программы StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10. www.statsoft.com. и MedCalc® version 10.5.0.0.

Результаты и их обсуждение

У пациентов умерших в течении первых трех суток от начала панкреонекроза выявлено достоверное увеличение уровня амилазы крови в этот период времени (медиана = 924, LQ = 527, HQ = 1769 ЕД/л против медиана = 450, LQ = 170, HQ = 856 ЕД/л; U-тест, $p < 0,05$) (рис. 1).

ROC-анализ (рис. 2) выявил существование одномерной модели прогноза ($p < 0,05$) «хорошего» качества, что подтверждает площадь под характеристической кривой 0,74. Наилучшая точность прогнозирования этой модели находилась в точке со значением 749 ЕД/л. Все значения ниже полученного порога прогнозировали возможность больного прожить более трех дней с начала болезни, а выше – летальный исход. Чувствительность модели – 72,7%, специфичность – 71,8%.

Логистической регрессией были определены несколько моделей совокупного влияния факторов тяжести состояния на летальность в первые трое суток от начала заболевания. Из которых была выбрана одна с лучшими характеристиками (табл. 1).

Модель составили три предиктора – активность амилазы, концентрация натрия сыворотки крови и относительное количество лимфоцитов, изменения которых, были достоверно связаны друг с другом и

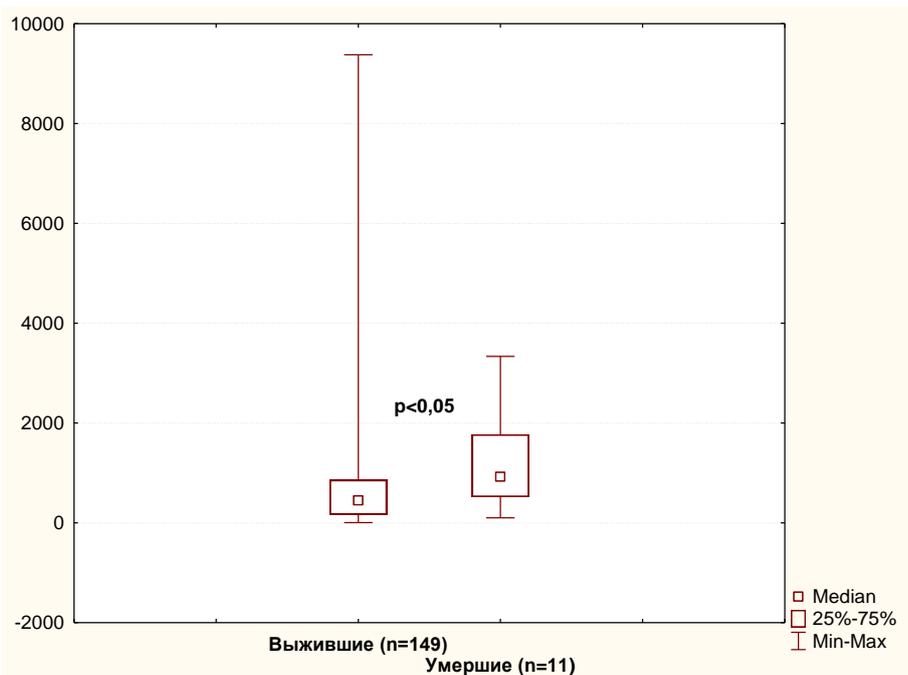


Рис. 1. Величина амилазы крови у выживших и умерших больных панкреонекрозом

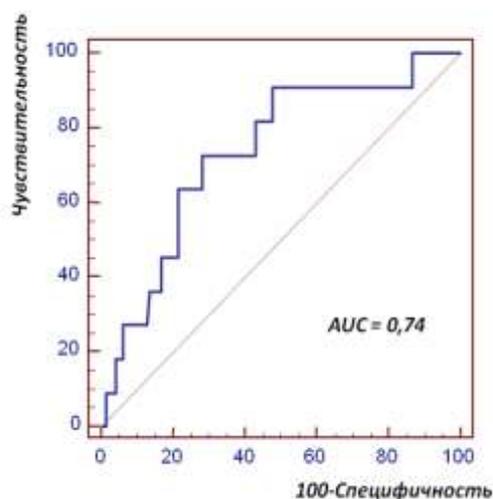


Рис. 2. ROC-кривая прогноза летального исхода по значениям амилазы к третьим суткам развития панкреонекроза

Таблица 1

Модель совокупного влияния факторов на раннюю летальность при панкреонекрозе

количество наблюдений	102	
χ^2	p < 0,05	
факторы модели	коэффициенты	p факторов
амилаза (ЕД/л)	0,00084689	0,0141
уровень Na сыворотки крови (моль/л)	-0,18356	0,0094
относительное кол-во лимфоцитов (г/л)	-0,25307	0,0465
константа	22,3304	
верно классифицируемые случаи	96,1 %	
AUC = 0,86		
показатель	отношение шансов	95% ДИ
амилаза (ЕД/л)	1,0008	1,0002 to 1,0015
уровень Na сыворотки крови (моль/л)	0,8323	0,7246 to 0,9560
относительное кол-во лимфоцитов (г/л)	0,7764	0,6052 to 0,9961

изменением ранней летальности. Достоверность существования такой модели определялась уровнем $p < 0,05$, критерия χ^2 . Каждый из входящих в модель факторов имел низкие значения p , свидетельствующие о малой вероятности отклонения от нулевой гипотезы о вхождении их в модель. Знаки минус перед регрессионными коэффициентами концентрации натрия и относительного количества лимфоцитов указывали на снижение вероятности ранней смерти при уменьшении значений этих предикторов. Повышение уровня амилазы, наоборот увеличивало вероятность летального исхода в первые несколько суток заболевания. Отношение шансов для каждого из предикторов близкое к единице свидетельствовало об устойчивости модели.

В целом, зависимость влияния факторов этой модели на прогноз ранней летальности при панкреонекрозе, отражена в регрессионном уравнении:

$Y = 22,331 + 0,001 * X1 - 0,184 * X2 - 0,253 * X3$
 где: Y – значение ассоциированного критерия; $X1$ – уровень амилазы (ЕД/л); $X2$ – уровень натрия (ммоль/л); $X3$ – относительное количество лимфоцитов (%).

Значение ассоциированного критерия были определены у 102 больных, затем введены в ROC-анализ для определения прогноза летального исхода. Выявлено высокое качество прогноза летальности в первые трое суток от начала заболевания ($AUC = 0,86$). Порогом отсечения стал уровень критерия «-2,52». При больших значениях прогнозировался летальный исход, при меньших – выживание в течении первых трех суток от начала заболевания. Чувствительность прогноза – 71,4%, специфичность – 83,2%.

Таким образом, многофакторная модель прогноза ранней летальности имела лучшие характеристики ($AUC=0,86$ против $AUC=0,74$) в сравнении с одномерным амилазным тестом (рис. 3).

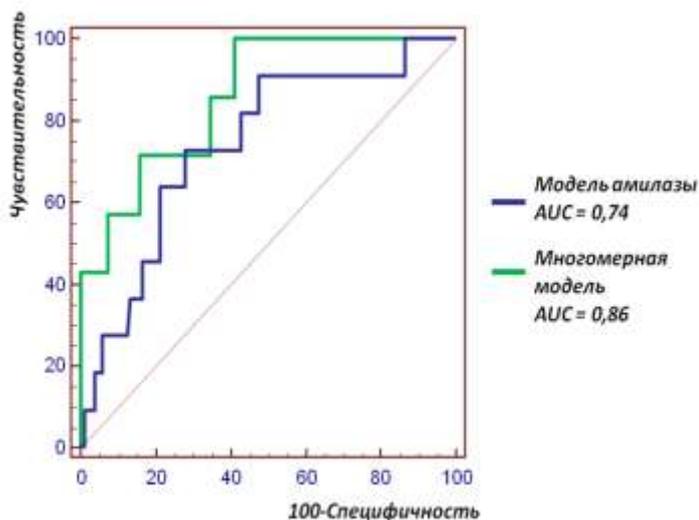


Рис. 3. Сравнение ROC-кривых моделей

Выводы

1. Значения уровня амилазы крови первых трех суток от начала заболевания могут использоваться как прогностический фактор для выделения групп вероятного раннего летального исхода. Уровень фермента выше 749 ЕД/л будет относить

больного в группу риска смерти к 3 суткам развития заболевания ($AUC=0,74$).

2. Более точный прогноз группы риска возможен при использовании многофакторной модели, состоящей из показателей уровней амилазы крови, натрия сыворотки крови и относительного количества лимфо-

цитов (AUC=0,86). Значение полученного ассоциированного критерия данной модели выше «-2,52» будет прогнозировать вероятность летального исхода, ниже – возможность прожить более трех суток.

Литература

1. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р. Острый панкреатит – современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. – 2008. – № 3. – С. 104-112.
2. Бескосный А.А., Касумьян С.А. Критерии прогноза тяжелого течения острого панкреатита // Анналы хирургической гепатологии. – 2003. – №2. – С. 24-32.
3. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. – М.: Медицина, 1988. – 253 с.
4. Гуща А.Л., Тарасенко С.В., Зайцев О.В., Артамонов С.В. Хирургическое лечение деструктивного панкреатита // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2001. – № 3-4. – С. 43-49.
5. Колотушкин И.А., Балныков С., Троханов М.Ю., Политов С.Я. Оценка влияния октреотида на динамику летальности у больных панкреонекрозом // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2014. – № 4. – С. 88-94.
6. Политов С.Я., Балныков С., Колотушкин И.А., Троханов М.Ю. Прогноз объема некроза поджелудочной железы в ранние сроки развития деструктивного панкреатита // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2014 – №4. – С. 114-120
7. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (проект) // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, №6. – С. 273-279.
8. Тарасенко С.В., Карюхин И.В., Рахмаев Т.С., Луньков И.А., Никитин Д.А., Донюкова С.П. и др. Опыт применения пункционно-дренирующих вмешательств с ультразвуковой навигацией в лечении пациентов с кистами поджелудочной железы при хроническом панкреатите // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2013. – № 3. – С. 124-129.
9. Carroll J.K., Herrick B., Gipson T., Lee S.P. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment // Am Fam Physician. – 2007. – Vol. 75. – P. 1513-1520.
10. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G. et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus // Gut. – 2013. – P. 102-111.
11. Petrov M.S., Shanbhag S., Chakraborty M., Phillips A.R., Windsor J.A. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis // Gastroenterology. – 2010. – P. 813-820.
12. Takeda K., Takada T., Kawarada Y., Hirata K., Mayumi T., Yoshida M. et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis // J Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2006. – P. 42-47.
13. Kimmo I., Halonen I., Pettila V., Leppaniemi A.K., Kemppainen E.A., Puolakainen P.A. et al. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis // Crit Care Med. – 2002. – P. 1274-1279.
14. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis // Pancreatology. – 2013. – P. 1-15.

**THE AMYLASE TEST SIGNIFICANCE IN THE PREDICTION OF MORTALITY
OF PATIENTS WITH NECROTIZING PANCREATITIS IN THE FIRST THREE DAYS
OF THE DISEASE ONSET**

S.Y. Politov, S.I. Balnykov

The results of indicators blood amylase (160 studies) in the first three days of the beginning of a destructive pancreatitis in 149 patients in order to predict early mortality in the first 72 hours of onset. It was revealed that the enzyme values above 749 IU/L predicted an early death (sensitivity – Se. – 72,7%, specificity – Sp. – 71,8%). A more accurate forecast is based on a multifactor model cumulative effect of amylase, serum sodium concentration and the relative number of lymphocytes at the level of the associated criterion more «-2,52» (Se. – 71,4%, Sp. – 83,2%).

Keywords: pancreatic, amylase, regression analysis.

Политов С.Я. – ассист. кафедры хирургии ИПДО ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России.
E-mail: st.politov@mail.ru

Балныков С.И. – д.м.н., проф. кафедры хирургии ИПДО ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России.
E-mail: Balnikov@mail.ru