

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМИЛАЗНОГО ТЕСТА В ВЫЯВЛЕНИИ ГРУПП РИСКА РАННЕЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ

Политов С.Я.¹, Балныков С.И.¹, Колотушкин И.А.¹

¹ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России (150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5), e-mail: rector@ysmu.ru

Проанализированы результаты показателей амилазы крови (160 исследований) в первые трое суток от начала деструктивного панкреатита у 149 пациентов с целью прогнозирования вероятности летального исхода в течение первых 7 суток от начала заболевания. В исследовании использовались методы элементарного статистического анализа, ROC-анализа и статистическое моделирование. Выявлено, что при значениях фермента выше 365 ЕД/л прогнозируется вероятность летального исхода в течение первой недели заболевания с Se. — 85,7%, Sp. — 46,8%. Более точными является прогноз на основе многофакторной модели совокупного влияния активности амилазы, концентрации натрия и относительного количества палочкоядерных нейтрофилов: ассоциированный критерий = $31,427 + 0,001 * \text{уровень амилазы} - 0,265 * \text{концентрация натрия} + 0,053 * \text{относительное количество палочкоядерных нейтрофилов}$. При уровне ассоциированного критерия более «-2,84» прогнозировалась вероятность летального исхода к седьмым суткам развития панкреонекроза с Se. — 100%, Sp. — 66,7%.

Ключевые слова: панкреонекроз, амилаза, регрессионный анализ

THE EFFECTIVENESS OF AMYLASE TEST TO IDENTIFY GROUPS AT RISK OF EARLY MORTALITY OF PATIENTS WITH NECROTIZING PANCREATITIS

Politov S.Y.¹, Balnykov S.I.¹, Kolotushkin I.A.¹

¹Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, Russia (150000, Yaroslavl, street Revolutsionnaya, 5), e-mail: rector@ysmu.ac.ru

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 the probability of death during the first 7 days of onset. The study used methods of elementary statistical analysis, ROC-analysis and statistical modeling. It was revealed that the enzyme values above 365 U/l predicted probability of death during the first week of illness with Se. — 85,7%, Sp. — 46,8%. A more accurate forecast is based on a multifactor model cumulative effect of amylase, sodium concentration and the relative number of band neutrophils: the associated criterion = $31,427 + 0,001 * \text{level of amylase} - 0,265 * \text{sodium concentration} + 0,053 * \text{the relative number of band neutrophils}$. At the level of the associated criterion more «-2.84» predicted probability of death in the seventh day of development of pancreatic necrosis with Se. — 100%, Sp. — 66,7%.

Keywords: pancreatic, amylase, regression analysis

Несмотря на технологический прогресс в медицине, летальность при остром деструктивном панкреатите остается на достаточно высоком уровне. Среди умерших пациентов у 30–50% смерть наступает в течение первых 6–7 дней от начала заболевания от панкреатогенного шока и полиорганной недостаточности [2, 6]. Поэтому в выборе адекватной лечебной тактики при деструктивном панкреатите важное место занимает раннее выявление групп риска тяжелого течения заболевания и летального исхода [1]. Для этого в хирургической практике широко применяются шкалы органических дисфункций: Ranson, Imrie, APACHE II, APACHE, SAPS, MODS, Balthazar (KT), SOFA [3, 4]. Однако их прогностическая ценность не абсолютна (AUC 0,75-0,84) [8], а процедура их выполнения сложна. 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 [5, 7, 9]. Исследований, касающихся прогноза тяжести 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 7 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 гг., городской больницы № 1 г. Вологды за период с 2005 по 2010 гг., городской больницы № 2 г. Костромы за период с 2008–2009 гг. и городской больницы № 1 г. Рыбинска за период с 2008 по 2009 гг. 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 неоперированных больных;
- 3) наличие у неоперированных больных жидкостных образований с секвестрами по результатам ультразвукового исследования, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии.

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

Прогнозирование смерти в течение первых семи дней от начала заболевания проводили в три этапа. На первом этапе 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. 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 пы-

тались 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 др.) 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 течение первой недели от начала панкреонекроза, выявлено близкое к достоверному увеличение уровня амилазы крови в первые три дня от начала заболевания ($1095,8 \pm 950,9$ ЕД/л против $688,2 \pm 989$ ЕД/л; t-тест, $p=0,08$) (рис. 1).

ROC-анализ определил существование одномерной модели прогноза летального исхода к седьмым суткам по значениям амилазы сыворотки в первые дни заболевания ($p < 0,05$). Площадь под характеристической кривой этой модели равна 0,67, что соответствовало «удовлетворительному» уровню прогноза по экспертной шкале AUC (рис. 2).

Наилучшая точность прогнозирования находилась в точке со значением 365 ЕД/л. Значения выше прогнозировали летальный исход, ниже — возможность прожить более семи суток. Чувствительность модели составила 85,7%, специфичность — 46,8%.

Учитывая лишь «удовлетворительное» качество одномерной модели, выполнили поиск возможностей улучшения прогноза с помощью статистического моделирования. Были созданы модели совокупного влияния амилазы и других предикторов на летальный исход в период до семи суток от начала панкреонекроза. Одна модель с наилучшими характеристиками представлена в таблице 1.

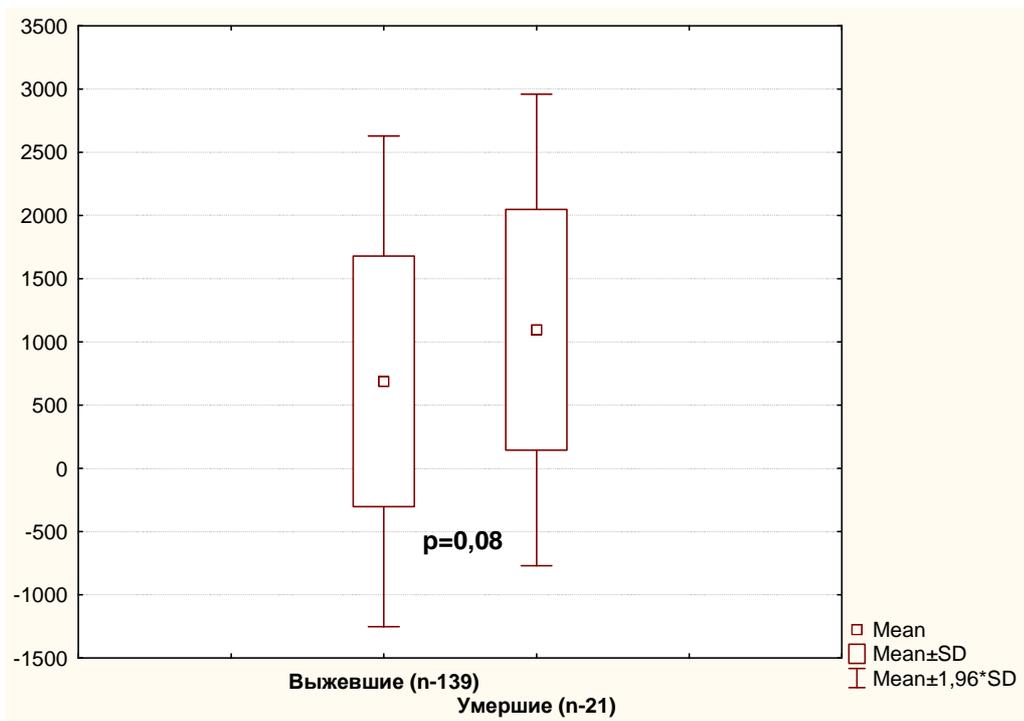


Рис. 1. Величина амилазы крови у выживших и умерших больных панкреонекрозом

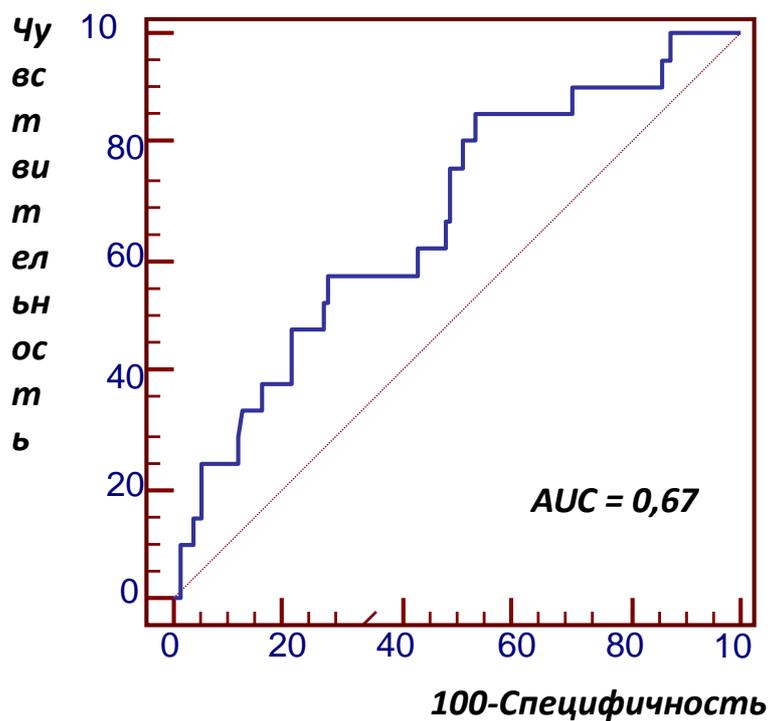


Рис. 2. ROC-кривая прогноза летального исхода по значениям амилазы к седьмым суткам развития панкреонекроза

Таблица 1

Модель совокупного влияния факторов на летальность к седьмым суткам панкреонекроза

Количество наблюдений	100
-----------------------	-----

χ^2		p < 0,05
Факторы модели	коэффициенты	p факторов
Амилаза (ЕД/л)	0,00051352	0,0286
Уровень Na сыворотки крови (моль/л)	-0,26516	0,0006
Отн-ое кол-во палочкоядерных (%)	0,052690	0,0208
Константа	31,4270	
Верно классифицируемые случаи		92 %
AUC = 0,90		
Показатель	отношение шансов	95% ДИ
Амилаза (ЕД/л)	1,0005	1,0001 to 1,0010
Уровень Na сыворотки крови (моль/л)	0,7671	0,6595 to 0,8922
Отн-ое кол-во палочкоядерных (%)	1,0541	1,0081 to 1,1023

В модель (χ^2 ; $p < 0,000$) вошли три предиктора – величина амилазы, концентрация натрия сыворотки, относительное количество палочкоядерных нейтрофилов крови. Отрицательный знак регрессионного коэффициента концентрации натрия указывал на уменьшение вероятности летального исхода при снижении его уровня. При увеличении значений двух других предикторов возрастала вероятность смерти. Устойчивость модели подтверждало отношение шансов каждого предиктора, близкое к 1. Влияние предикторов на летальность описывалось уравнением:

$$Y = 31,427 + 0,001 * X1 - 0,265 * X2 + 0,053 * X3$$

Где: Y – значение ассоциированного критерия; X1 – уровень амилазы (ЕД/л); X2 — уровень натрия (ммоль/л); X3 — относительное кол-во палочкоядерных нейтрофилов (%).

Значения ассоциированного критерия были определены у 100 больных, затем введены в ROC-анализ для определения прогноза летального исхода. Выявлено «высокое» качество прогноза (AUC=0,90) ранней летальности по ассоциированному критерию с порогом отсечения «-2,84». При значениях больше этого уровня прогнозировалась вероятность смерти в первые семь суток от начала заболевания, при меньших – выживание в этот временной промежуток. Чувствительность прогноза 100%, специфичность 66,7%.

Таким образом, многофакторная модель прогноза ранней летальности имела лучшие характеристики (AUC=0,90 против AUC=0,67) в сравнении с одномерным амилазным тестом (рис. 3).

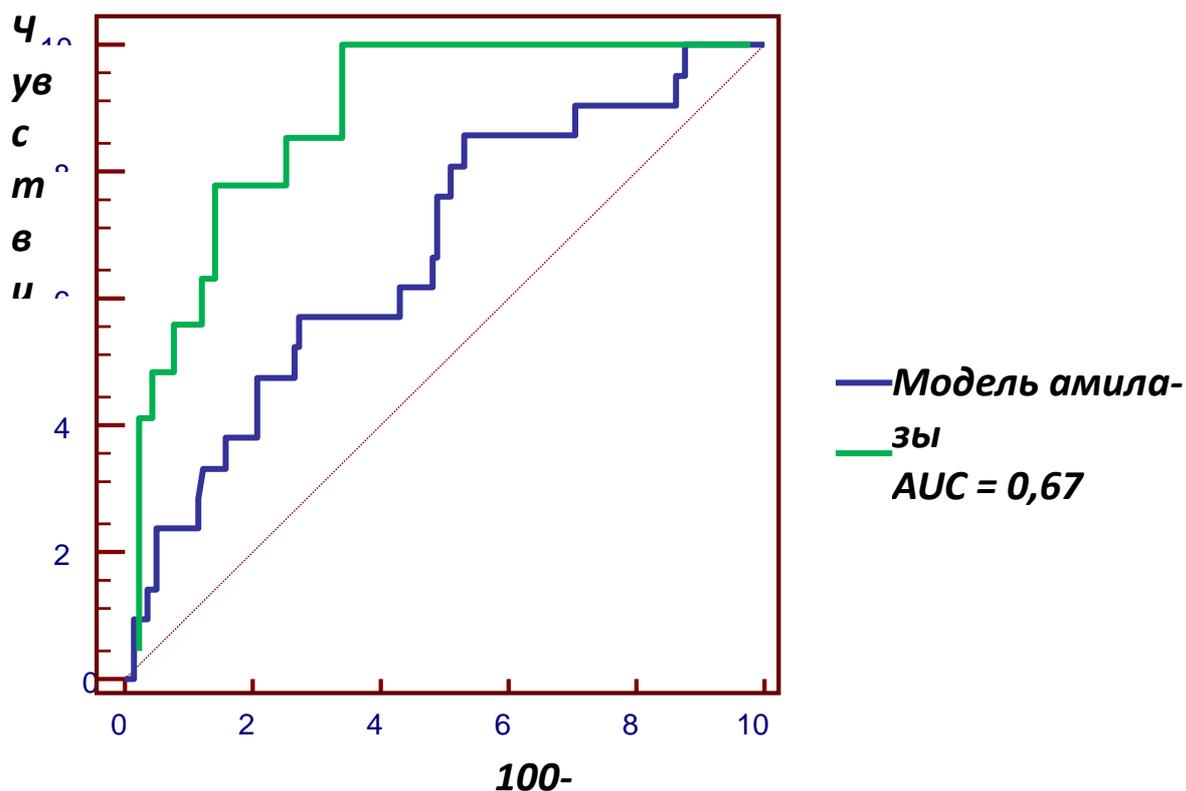


Рис. 3. Сравнения ROC-кривых моделей

Выводы

1. Значения уровня амилазы первых трех суток от начала панкреонекроза выше 365 ЕД/л могут прогнозировать риск летального исхода в первую неделю заболевания. Однако точность такого прогноза низкая (AUC=0,67; Se. — 85,7%; Sp. — 46,8%).
2. Более точный прогноз возможен при использовании многофакторной модели, в которую входят уровень амилазы, концентрация натрия и относительное количество палочкоядерных нейтрофилов. Значения ассоциированного критерия выше «-2,84» будут прогнозировать вероятность смерти в течение первых семи суток от начала заболевания, а ниже – выживаемость (AUC=0,90; Se. — 100%; Sp. — 66,7%).

Список литературы

1. Багненко С.Ф. Острый панкреатит – современное состояние проблемы и нерешенные вопросы / С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов и др. // Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. — 2008. — № 3. — С. 104–112.

2. Бескосный А.А. Критерии прогноза тяжелого течения острого панкреатита / А.А. Бескосный, С.А. Касумьян // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2003. – № 2. – С. 24–32.
3. Савельев В.С. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (проект). / В.С. Савельев, М.И.Филимонов, Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич // *Consilium medicum* — 2001. Т. 3, № 6. – С. 273–279.
4. Carroll J.K. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. /J.K. Carroll, B. Herrick, T. Gipson, S.P. Lee // *Am Fam Physician* – 2007. – Vol. 75. – P. 1513–1520.
5. Banks P.A. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus.// P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis et al. *Gut*. — 2013. — 62. – P. 102–111.
6. Petrov M.S. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis / M.S. Petrov, S. Shanbhag, M. Chakraborty et al. // *Gastroenterology* - 2010. – 139. — P. 813–820.
7. Takeda T. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis./ T. Takeda, T. Takada, Y. Kawarada, et al.// *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. – 2006. – Vol. 13. – P. 42–47.
8. Kimmo I. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis./ I. Kimmo, I. Halonen, V. Pettila, A.K. Leppaniemi, E.A. Kemppainen, P.A. Puolakkainen, R.K. Haapiainen // *Crit Care Med*. – 2002. – Vol. 30. — P. 1274–1279.
9. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. – 2013. – Vol.13 (4 suppl. 2). – P. 1–15.

Рецензенты:

Дряженков И.Г., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль;

Гужков О.Н., д.м.н., врач хирург хирургического отделения № 2 ГАУЗ ЯО «Клиническая больница № 9», г. Ярославль.