

На правах рукописи

РУДЕНКО  
ВАЛЕРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО  
ПАНКРЕАТИТА С ПОМОЩЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ  
МАРКЕРОВ В РАННИЕ СРОКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Уфа  
2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: кандидат медицинских наук, доцент  
Какаулина Люция Назифовна

Официальные оппоненты: Синельникова Елена Владимировна  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Борсуков Алексей Васильевич  
доктор медицинских наук, профессор, директор проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация: ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_ час на заседании диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcenter.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталья Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Острый панкреатит (ОП) – одно из самых сложно диагностируемых и, вместе с тем, широко распространенных заболеваний. С 2000 по 2021 г. доля острого панкреатита среди госпитализированных пациентов в Российской Федерации (РФ) с острыми заболеваниями органов брюшной полости возросла с 13,5 до 23,6% (Ревешвили А.Ш. и др., 2021). Примерно у 20% пациентов с острым панкреатитом развивается тяжелое течение заболевания, приводящее к относительно высокой смертности, которая колеблется от 3% у пациентов с отечным острым панкреатитом до 17% у пациентов с панкреонекрозом (Singh V.K., 2011; van Santvoort H.C. et al., 2011; Szatmary P. et al., 2022). За последние десятилетия в лечении острого панкреатита произошло множество достижений, таких как разработка и пересмотр классификации тяжести заболевания Атланта, внедрение ранней внутривенной регидратации и внедрение миниинвазивных вмешательств (Bollen T.L., 2012; Freeman M.L., et al., 2012; Wu B.U., 2013; van Brunschot S., et al.; 2017, Lee A, et al., 2021; de Madaria E., et al., 2022; Yadav S.C. et al., 2022; Huang Z.Y. et al., 2024; Lin S. et al., 2024). Возможно, в результате этих событий послеоперационная летальность в РФ за период 2000-2019 годов снизилась с 22,0% до 13,0%, но по-прежнему, остается высокой (Ревешвили, А.Ш. и др., 2019). Также было предложено множество прогностических систем оценки, как клинических, так и лучевых, однако они не обладают достаточной прогностической способностью (Chauhan S., 2010; Mounzer R., 2012; Wang X. et al., 2013; Yang C.J. et al., 2014; Kwong W.T 2016, Gezer N.S. et al., 2020; Shuanglian Y. et al., 2023; Kilic G. et al., 2023; Spampinato M.D. et al., 2023; İnce A.T. et al., 2023; Wang L.J. et al., 2024)

Компьютерная томография (КТ) с контрастированием считается методом выбора для диагностики, стадирования и выявления осложнений острого панкреатита (Труфанов Г.Е., 2011; Bollen T.L. et al., 2012; Thoeni R.F. et al., 2012; Perzilli R. et al., 2013; Паклина, О. В., 2014; Савельев В.С., 2014; Mc Pherson S.J., 2017; Kristin K. P. et al., 2019; Клинические рекомендации Острый панкреатит, 2020). Для КТ были разработаны лучевые прогностические системы (Дюжев Т.Г. и др., 2009; Араблинский А.В. и др., 2013; Pamies-Guilabert J. et al., 2020; Cheng T. et al., 2022; Kilic G. et al., 2023). В тоже время выполнение КТ органов брюшной

полости (ОБП) в ранние сроки (72-96 часов от начала заболевания) рекомендуется только при неясности диагноза и дифференциальной диагностике с другими заболеваниями, при необходимости подтверждения тяжести по выявленным клиническим прогностическим признакам тяжелого острого панкреатита и при отсутствии эффекта от консервативного лечения (Клинические рекомендации Острый панкреатит, 2020). Ультразвуковое исследование (УЗИ) ОБП с диагностической целью рекомендуется выполнять всем пациентам с подозрением на острый панкреатит (Клинические рекомендации Острый панкреатит, 2020).

Таким образом, актуальность проблемы заключается в сохраняющемся росте острого панкреатита, сложностях первичной и дифференциальной диагностики, отсутствии надежных методов прогнозирования течения патологического процесса. Ввиду ограниченной эффективности отдельных методов прогнозирования тяжести острого панкреатита требуется разработка и внедрение в широкую практику комплексного подхода к прогнозированию с использованием клинических и морфологических признаков. Оценка структурных изменений при остром панкреатите с целью прогнозирования степени тяжести при поступлении пациента в стационар рациональна с использованием ультразвукового метода диагностики, как высокоинформативного и высокодоступного.

#### Степень разработанности темы диссертации

Многие отечественные и иностранные исследователи пытались выявить признаки, выявление которых могло оказать помощь в прогнозировании тяжелого острого панкреатита. В литературе сообщается о многих прогностических моделях, но ни одна из них не является совершенной (Дюжев Т.Г. и др., 2009; Араблинский А.В. и др., 2013; Chauhan S., 2010; Mounzer R., 2012; Wang X. et al., 2013; Yang C.J. et al., 2014; Kwong W.T 2016, Gezer N.S. et al., 2020; Мамошин А.В. и др., 2020; Shuanglian Y. et al., 2023; Kilic G. et al., 2023; Spampinato M.D. et al., 2023; İnce A.T. et al., 2023; Wang L.J. et al., 2024). Описаны системы оценки органной недостаточности, такие как оценка дисфункции органов Маршалл (Abu O.Y. et al., 2019; Hob K.F. et al., 2021), оценка органной недостаточности SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) (Нов K.F. et al., 2021; Saeed S. et al., 2023) и другие. Все эти оценки учитывают количество пораженных систем органов и степень дисфункции каждой отдельной системы органов. Местные осложнения, наряду с органной дисфункцией, оказывают влияние на тяжесть заболевания. Классификация Balthazar при КТ позволяет определять индекс тяжести острого панкреатита в

зависимости от степени воспаления, наличия жидкостных скоплений, распространенности некроза (Balthazar, E.J. et al., 1990; Cheng T. et al., 2022). При изучении применения классификации Balthazar было подтверждено, что у пациентов, относящихся к классу А или В, течение острого панкреатита легкое и без осложнений; большинство осложнений наблюдается у пациентов, относящихся к классам D или E (Balthazar, E.J. et al., 2002; Shyu, J.Y. et al., 2014; Choi H. W. et al., 2018; Cheng T. et al., 2022). Мнения о рациональности проведения КТ исключительно с целью прогнозирования тяжелого ОП расходятся (Tenner S., 1997; Simchuk E.J., 2000; Араблинский А.В. и др., 2013; Shyu, J.Y. et al., 2014; Choi H. W. et al., 2018). КТ-индекс тяжести и классификация Balthazar может также использоваться для других методов визуализации (D'Onofrio, M., 2012).

По применению УЗИ в решении данного вопроса литературные данные также имеются, но они противоречивы. Ряд авторов указывает на затруднения в дифференциальной ультразвуковой диагностике острого панкреатита, неспецифичность ультразвуковых признаков в ранние сроки заболевания и затруднение визуализации при пневматозе кишечника (Винник Ю.С., 2014; Новиков С.В., 2019; Working Group IAP/APA, 2013). Ультразвуковой метод считается предпочтительным методом визуализации в экстренной ситуации из-за доступности и быстроты проведения, но ценность ультразвукового исследования в основном определяется в выявлении билиарной этиологии острого панкреатита (Porter K.K. et al., 2019; Burrowes D.P. et al., 2020). В ряде исследований была продемонстрирована роль УЗИ в прогнозировании исхода острого панкреатита с использованием классификации Balthazar и выявлялась сильная корреляция между результатами по шкале Balthazar по данным КТ и УЗИ (Rickes S., 2006; Hosokawa T., 2021). Hosokawa T., et al. пришли к выводу, что тщательный анализ структурных изменений поджелудочной железы и парапанкреатической области может быть проведен с помощью ультразвукового метода и было определено, что низкий балл по шкале Balthazar по данным УЗИ снижает вероятность выявления некроза на КТ (Hosokawa T., 2021). Также в литературе описаны попытки выявить и систематизировать ультразвуковые признаки, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом (Popescu A. et al., 2013; Вальчинская А.Б., 2017). Из ультразвуковых признаков инфильтрация в проекции сальниковой сумки и аэроколия, затрудняющая визуализацию ассоциированы с неблагоприятным прогнозом (Popescu A. et al., 2013). Также известно, что ультразвуковой метод не уступает другим методам визуализа-

ции в выявлении жидкостных скоплений при остром панкреатите (Luo Y. Et al., 2001).

Изучение вопроса прогнозирования степени тяжести острого панкреатита остается сложным и до конца не решенным. Не разработанным является вопрос возможности использования ультразвукового метода диагностики в стратификации пациентов на группы риска по тяжести течения заболевания.

#### Цель исследования

Создание способа прогнозирования тяжести острого панкреатита на основе выявления ультразвуковых маркеров в ранние сроки заболевания.

#### Задачи исследования

1. Оценить возможность применения компьютерно-томографической классификации Balthazar в ультразвуковой диагностике с целью стратификации пациентов на группы риска по тяжести течения заболевания.

2. Сравнить диагностическую эффективность ультразвукового метода с клиническими прогностическими системами Marshall, SOFA, Ranson, BISAP, APACHE-II и КТ-индексом тяжести для оценки перспективы комплексного использования этих методов.

3. Разработать прогностическую модель и шкалу стратификации риска тяжелого острого панкреатита на основе ультразвуковых маркеров.

4. Разработать тактический алгоритм раннего прогнозирования степени тяжести острого панкреатита с комплексным использованием ультразвуковых, компьютерно-томографических и клинико-лабораторных данных.

#### Научная новизна исследования

Впервые создана модель прогнозирования степени тяжести острого панкреатита, основанная на ультразвуковых маркерах, позволяющая с высокой чувствительностью (72,9%) и специфичностью (89,3%) оценить риск тяжелого течения заболевания. Были определены маркеры тяжелого течения острого панкреатита: инфильтрация парапанкреатических тканей, слабоотграниченное жидкостное скопление любой локализации и объема, свободная жидкость в брюшной и плевральных полостях, признаки синдрома кишечной недостаточности (СКН) I степени. Проведен сравнительный анализ применения существующих прогностических шкал (клинико-лабораторных, лучевых) и было статистически достоверно установлено, что УЗИ имеет сопоставимые показатели прогностической эффективности (чувствительность 72,9%, специфичность 89,3%, AUC

(англ. Area Under Curve, площадь под кривой) 0,795) по сравнению с КТ (чувствительность 85,4%, специфичность 89,5%, AUC 0,854) и имеет более высокие показатели по сравнению с клиничко-лабораторными системами (чувствительность от 27,1% до 48,6%, специфичность от 80,3% до 100%, AUC от 0,538 до 0,645). Предложен диагностический алгоритм с комплексным использованием ультразвуковых и клиничко-лабораторных данных, что позволит наиболее достоверно прогнозировать степень тяжести острого панкреатита.

#### Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования могут стать теоретической основой оптимизации диагностики острого панкреатита и быть рекомендованы к использованию в условиях приемно-диагностического (ПДО) отделения и стационарных условиях с целью раннего прогнозирования тяжелого течения заболевания. Результаты проведенного исследования могут помочь в стандартизации протокола УЗИ пациентов с подозрением на острый панкреатит и помогут получать максимальную пользу от рутинного УЗИ и уменьшить частоту назначения КТ. Созданная на основании полученных данных прогностическая модель стратификации риска тяжелого острого панкреатита может помочь в улучшении дифференциальной диагностики острого панкреатита, оптимизации динамического наблюдения за пациентами, выборе верной тактики лечения и сохранении жизни пациентов.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Использование компьютерно-томографической классификации Balthazar в ультразвуковой диагностике позволяет прогнозировать степень тяжести острого панкреатита.

2. Новая прогностическая модель и шкала на основе ультразвуковых признаков позволяет стратифицировать пациентов с острым панкреатитом по степени тяжести заболевания. Выявление ультразвуковых предикторов развития среднетяжелого и тяжелого острого панкреатита коррелирует с необходимостью проведения интенсивной терапии и активной хирургической тактики, длительной госпитализацией и высоким риском развития осложнений, летального исхода.

3. Улучшению прогнозирования степени тяжести острого панкреатита в ранние сроки заболевания способствует комплексный подход, включающий использование новой ультразвуковой шкалы оценки тяжести острого панкреатита, компьютерно-томографических и клиничко-лабораторных данных.

### Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности определяется достаточным числом наблюдений (n=322), а также применением современных адекватных методов математической статистики.

Результаты исследования представлены на следующих научно-практических конференциях: научно-практическая конференция «Форум Онлайн–диагностика 3,0» (М., 2021); V межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Лучевая диагностика: конкурс молодых ученых» (г. Смоленск, 2021); 18 конгресс Всемирной федерации ультразвука в медицине и биологии (WFUMB) (г. Тимишоара, Румыния, 2022); XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022» (М., 2022), Третий Российский диагностический саммит, (М., 2023), IX Съезд Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ), (М., 2023).

### Личный вклад соискателя

Соискателем проведен анализ литературы в отечественных и зарубежных источниках, на основании которых сформулированы и обоснованы актуальность исследования, цель и задачи научной работы. Автором выполнялись ультразвуковые исследования включенным в исследование пациентам, проведен статистический анализ полученных результатов, написан текст диссертации и автореферата.

### Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, три главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, который содержит 161 источник (отечественных – 30 и зарубежных авторов – 131). Диссертация проиллюстрирована 23 таблицами и 31 рисунком.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Материалом данного исследования явились результаты обследования и лечения 322 пациента с ОП, которые находились на лечении в ГБУЗ РБ Клиническая больница скорой медицинской помощи города Уфы в период 2019-2022 годы. Дизайн исследования продемонстрирован на рисунке 1.

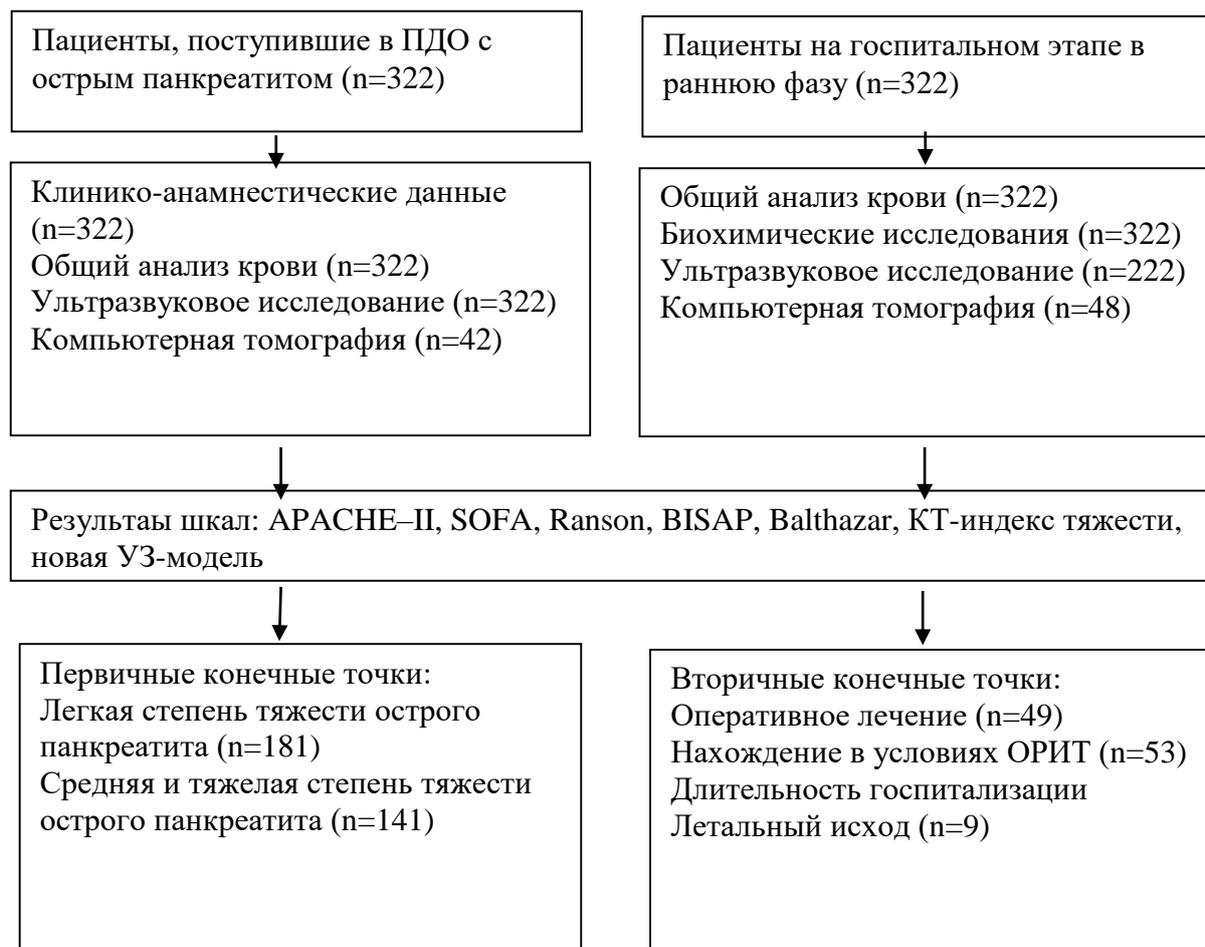


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

Средний возраст пациентов составил  $51,04 \pm 12,9$  год. Острый панкреатит встречался у 40,37% (n=130) мужчин и у 59% (n=192) женщин. Был проведен анализ этиологии заболевания острым панкреатитом (Рисунок 2).

При проведении УЗИ были выявлены следующие признаки острого панкреатита: увеличение размеров поджелудочной железы, наличие инфильтрации парапанкреатических тканей, жидкостных скоплений, объем жидкостного скопления, локализация и распространение жидкостного скопления в отношении анатомических ориентиров. Также учитывали признаки развития синдрома

кишечной недостаточности (СКН) и ультразвуковые признаки системных процессов (спленомегалия, выпот в брюшной и плевральных полостях), которые могут быть косвенными свидетелями или предшественниками развития органной недостаточности. При обследовании был использован расширенный ультразвуковой протокол, включающий помимо оценки состояния органов брюшной полости, обязательную оценку полых органов, а также осмотр плевральных полостей.

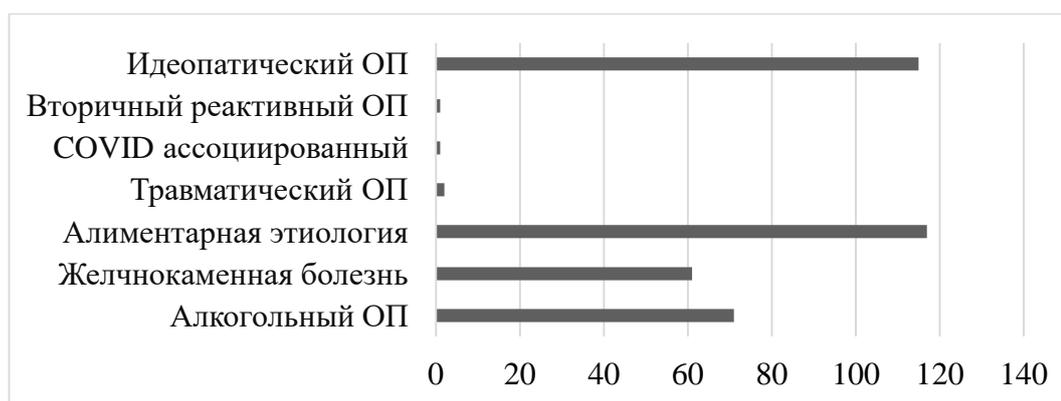


Рисунок 2 – Распределение больных по этиологии острого панкреатита

КТ проводилась в зависимости от предполагаемой патологии и цели исследования нативно или с контрастированием. Производилась оценка тяжести острого панкреатита по Balthazar и рассчитывался КТ-индекс тяжести для оценки тяжести паренхиматозного некроза (от 0 до 6 баллов) и экстрагландулярного воспалительного процесса (стадии А-Е, от 0 до 4 баллов) (Balthazar E. J., 2002).

Для расчета баллов по клиническим прогностическим шкалам анализировали лабораторные показатели: тромбоциты, лейкоциты, гематокрит, общий билирубин, креатинин, азот мочевины крови, триглицериды, С-реактивный белок (СРБ), глюкоза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), амилаза крови, липаза крови, амилаза мочи, диастаза мочи, натрий, калий.

Осложнения развивались у 27 (8,3%) пациентов. Лечение больных острым панкреатитом проводилось в зависимости от тяжести течения в условиях хирургического отделения, либо в отделении реанимации. Все пациенты получали консервативное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. Необходимость в оперативном лечении возникла у 42 (12,9%) пациентов.

### Основные результаты и их обсуждение

УЗИ проведено всем 322 пациентам в момент поступления. На начальном этапе была использована классификация Balthazar при ультразвуковом исследовании (Таблица 1). Ультразвуковые признаки, характерные стадии А чаще выявлялись в условиях приемно-диагностического отделения, чем при повторном исследовании ( $p < 0,001$ ). Ультразвуковые признаки, характерные стадии D чаще выявлялись при динамическом наблюдении в течение 72 часов госпитализации ( $p = 0,004$ ). Более частое выявление жидкостного скопления, характерного стадии D, при повторном исследовании может быть обусловлено прогрессированием заболевания.

Таблица 1 – Классификация острого панкреатита Balthazar

Стадия	Признаки	УЗИ n=322	КТ n=85
стадия А (0 баллов)	неизменная паренхима	78 (24,22%)	
стадия В (1 балл)	увеличение размеров железы	101 (31,37%)	
стадия С (2 балла)	инфильтрация парапанкреатической клетчатки	27 (8,39%)	
стадия D (3 балла)	единичное слабоотграниченное парапанкреатическое скопление жидкости	66 (20,5%)	
стадия E (4 балла)	два или более слабоотграниченных жидкостных скопления	25 (7,76%)	

КТ в раннюю фазу заболевания (согласно клиническим рекомендациям «Острый панкреатит» (2020), соответствует давности заболевания менее 14 дней) была выполнена 85 (26,4%) пациентам, находящимся на госпитализации по поводу острого панкреатита. Среди 85 пациентов с выполненной КТ, исследование проводилось в условиях приемно-диагностического отделения 42 (49,41%) пациентам. Для анализа компьютерно-томографической картины также использовали классификацию Balthazar. При проведении рангового корреляционного анализа была обнаружена заметная корреляция между цифровой оценкой по шкале Balthazar по двум методам визуализации ( $r = 0,622$ ,  $p < 0,001$ ), что

подтверждает возможность применения классификации Balthazar при УЗИ с целью выявления пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенями острого панкреатита.

УЗ и КТ изменения, характерные степеням шкалы Бальтазар D и E служили отправной точкой для расчета диагностических показателей. Были получены сопоставимые показатели прогностической эффективности при УЗИ и КТ, что подтверждает возможность применения УЗИ с целью выявления пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенями острого панкреатита (Таблица 2).

Таблица 2 – Диагностические показатели применения классификации Balthazar в ультразвуковой диагностике и компьютерной томографии для прогнозирования средне-тяжелого и тяжелого острого панкреатита

Метод	Чувствительность	Специфичность	Диагностическая точность	AUC
УЗИ	0,642	0,947	0,811	0,795
КТ	0,854	0,895	0,831	0,854

При КТ с контрастным усилением также рассчитывали индекс тяжести, включающий количество баллов по шкале Balthazar (стадии А–Е, баллы 0–4) и площадь паренхиматозного некроза (баллы от 0 до 6). Для оценки прогностической эффективности компьютерно-томографическо-го исследования с подсчетом КТ-индекса тяжести проводился ROC-анализ и расчет диагностических показателей (Таблица 3). Отправной точкой служил результат более 4 баллов. На рисунке 3 приведена ROC-кривая, площадь под кривой (AUC) – 0,852, ( $p < 0,001$ ) (что свидетельствует о хорошем качестве модели).

Таблица 3 – Диагностические показатели применения КТ-индекса тяжести для прогнозирования среднетяжелого и тяжелого острого панкреатита

Метод	Чувствительность	Специфичность	Диагностическая точность	AUC
КТ-индекс тяжести	0,705	1,00	0,780	0,852

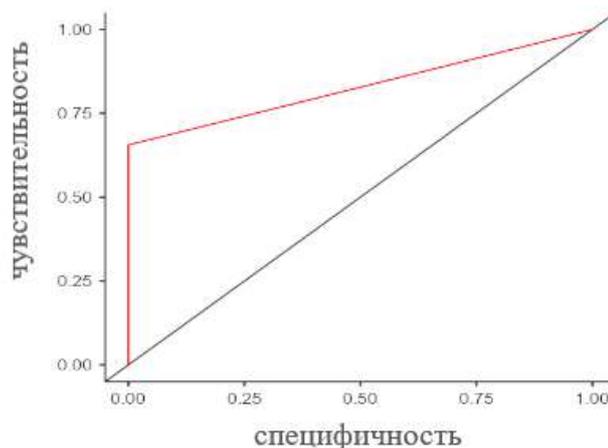


Рисунок 3 – ROC-кривая компьютерно-томографической прогностической модели, основанной на составном КТ-индексе тяжести

Был проведен сравнительный анализ корреляции между количеством баллов по шкале Balthazar при УЗИ и вторичными конечными точками исследования и получили статистически значимые результаты в отношении всех вторичных конечных точек исследования за исключением летального исхода. Также проанализировали корреляцию между КТ-индексом тяжести и вторичными конечными точками исследования. Умеренная сила корреляционной связи выявлена между КТ-индексом тяжести и необходимостью в оперативном лечении и длительностью госпитализации пациента (Таблица 4).

Таблица 4 – Корреляция Спирмена между вторичными конечными точками исследования и степенью тяжести Balthazar по ультразвуковым данным и КТ-индексом тяжести

Параметр	УЗИ		КТ	
	Rho	p	Rho	p
Осложнения	0,258	<0,001	0,248	0,085
Оперативное лечение	0,296	<0,001	0,462	<0,001
Нахождение в ОРИТ	0,376	<0,001	0,391	0,006
Длительность госпитализации	0,419	<0,001	0,592	<0,001
Летальный исход	0,157	0,005	0,084	0,568

На следующем этапе был проведен анализ результатов применения лабораторных прогностических шкал Marshall, SOFA, Ranson, BISAP, APACHE-II. Отрезными точками для расчета диагностических показателей служили: значение шкалы Marshall 2 и более баллов, значение шкалы SOFA 2 и более баллов, Ranson 3 и более баллов, BISAP 2 и более баллов, значение шкалы APACHE II 8 и более

баллов, обоснованные литературными данными (Yadav D., 2002; Muddana V., 2009; Singh V.K., 2011; Nawaz, H., 2013). Как указано в таблице 5, все шкалы показали невысокую чувствительность метода (27,1%–76,4%). Наиболее высокие диагностические показатели (диагностическая точность, чувствительность, площадь под кривой ROC) продемонстрировала шкала SOFA, но специфичность оказалась ниже других используемых шкал. Анализ вторичных точек исследования продемонстрировал взаимосвязь со значением прогностических шкал (Таблица 6).

Таблица 5 – Диагностические показатели клинико-лабораторных прогностических систем оценки тяжести заболевания

Система	Диагностическая точность	Специфичность	Чувствительность	AUC
SOFA	0,664	0,803	0,486	0,645
Ranson	0,643	0,975	0,295	0,635
BISAP	0,646	0,949	0,271	0,610
APACHE	0,627	0,820	0,389	0,605
Marshall	0,587	1,00	0,764	0,538

Таблица 6 – Корреляция между вторичными конечными точками исследования и результатом подсчета по клинико-лабораторным шкалам

Шкала	Осложнения	Оперативное лечение	Нахождение в ОРИТ	Длительность госпитализации	Летальный исход
Marshall	Rho=0,054	Rho=0,128	Rho=0,155	Rho=0,193	Rho=0,290
	p=0,335	p=0,021	p=0,005	p<0,001	p<0,001
SOFA	Rho=0,217	Rho=0,303	Rho=0,125	Rho=0,311	Rho=0,138
	p<0,001	p<0,001	p=0,024	p<0,001	p=0,112
Ranson	Rho=0,052	Rho=0,150	Rho=0,173	Rho=0,187	Rho=0,293
	p=0,352	p=0,007	p=0,002	p<0,001	p<0,001
BISAP	Rho=0,171	Rho=0,277	Rho=0,308	Rho=0,382	Rho=0,217
	p=0,002	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,012
APACHE	Rho=-0,002	Rho=-0,043	Rho=0,064	Rho=0,070	Rho=0,159

#### Прогностическая модель с использованием ультразвуковых маркеров

Расширенный протокол УЗИ включал признаки, предположительно влияющие на течение заболевания (Таблица 7).

Таблица 7 – Различия в параметрах УЗИ между группой с легким течением панкреатита и группой с панкреатитом средней и тяжелой степени

Параметр УЗИ	Панкреатит легкой степени тяжести n=181	Панкреатит средней и тяжелой степени n=141	Отношение шансов	P
Увеличение ПЖ	97 (53,6%)	102 (72,3%)	2,265 (1,415-3,626)	0,001
Наличие инфильтрации парапанкреатических тканей	20 (11%)	57 (40,4%)	5,463 (3,078-9,694)	<0,001
Выявление признаков СКН 1 степени	23 (12,7%)	42 (29,8%)	2,77 (1,57-4,89)	<0,001
Факт наличия жидкостного скопления	6 (3,3%)	65 (46,1%)	24,945 (10,362-60,053)	<0,001
Выявление слабоотграниченных жидкостных скоплений двух и более локализаций	1 (0,6%)	9 (6,4%)	12,273 (1,536-98,056)	0,006
Объем жидкостного скопления (мл)	1,00 [1,00; 11,80]	8,30 [2,00; 34,50]	-	0,048
Локализация и распространение жидкостного скопления (полоса по переднему контуру ПЖ)	4 (57,1%)	15 (17,6%)	0,161 (0,033-0,794)	0,031
Наличие свободной жидкости в брюшной полости	9 (5,0%)	62 (44,0%)	14,999 (7,098-31,694)	<0,001
Наличие свободной жидкости в плевральных полостях	3 (1,7%)	24 (17,0%)	12,171 (3,584-41,336)	<0,001
Спленомегалия	15 (8,3%)	24 (17,0%)	2,270 (1,142-4,513)	0,024
Выявление признаков, характерных СКН 2 и 3 степени	2 (1,1%)	16 (11,3%)	11,456 (2,588-50,711)	<0,001

Все вышеперечисленные параметры были включены в модель логистического регрессионного анализа (Таблица 8).

Таблица 8 – Логистический регрессионный анализ шанса наличия панкреатита среднетяжелой тяжелой и тяжелой степени по сравнению с легкой

Показатель	Коэффициент регрессии В	Exp (В)	95 % ДИ нижний	95 % ДИ верхний	p
Выявление признаков СКН 1 степени	0,887	2,429	1,157	5,097	0,019
Наличие инфильтрации парапанкреатических тканей против отсутствия	0,990	2,692	1,252	5,792	0,011
Выявление жидкостного скопления против отсутствия	2,683	14,631	6,182	34,631	<0,001
Наличие свободной жидкости в брюшной полости против отсутствия	1,933	6,913	2,668	17,912	<0,001
Наличие свободной жидкости в плевральных полостях против отсутствия	2,115	8,292	1,538	44,702	0,014

С целью выявления прогностической ценности модели в оценке развития панкреатита среднетяжелой и тяжелой степени был проведен ROC-анализ (Рисунок 4). Специфичность модели составила 88,8%, чувствительность 72,9%. Площадь под кривой ROC составила 0,856, что свидетельствует о хорошем качестве модели ( $p < 0,001$ ).

Для количественного определения шанса тяжелого течения панкреатита были взяты баллы, соответствующие значению экспоненты отдельного коэффициента показателя, взятого из модели логистического регрессионного анализа (которое интерпретируется как отношение шансов) (Таблица 9).

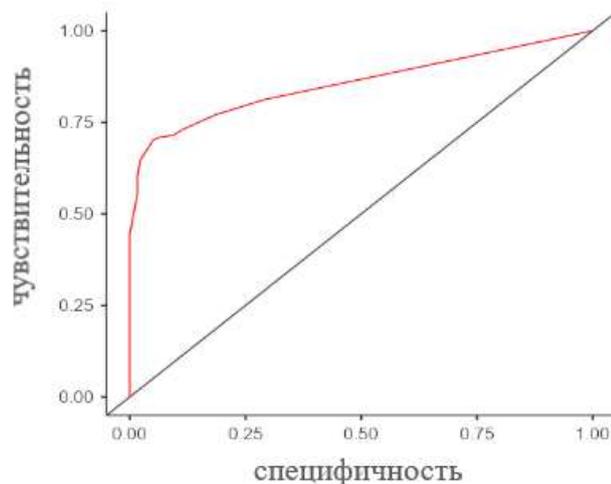


Рисунок 4 – ROC-кривая новой ультразвуковой прогностической модели

Таблица 9 – Баллы, присвоенные изучаемым параметрам

Показатель	Балл
Наличие инфильтрации парапанкреатических тканей	3 балла
Выявление слабоотграниченного жидкостного скопления	15 баллов
Наличие свободной жидкости в брюшной полости	7 баллов
Наличие свободной жидкости в плевральных полостях	8 баллов
Выявление признаков СКН 1 степени	2 балла

Суммарное число баллов, рассчитанное индивидуально для каждого пациента, исходя из его показателей, составляет предлагаемую шкалу риска тяжелого течения панкреатита. Максимальное суммарное число баллов по созданной шкале риска тяжелого течения панкреатита составляет 35 баллов.

Для оценки информативности и разрешающей способности диагностического теста (шкалы риска) проведен ROC-анализ. Критерием выбора оптимального порога отсечения шкалы риска тяжелого течения панкреатита (суммарного числа баллов), влияющего на соотношение чувствительности и специфичности модели, взято требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности, при этом пороговое значение шкалы составило 4 балла. Данный показатель имеет чувствительность 72,9% и специфичность 89,3%.

На рисунке 5 приведена ROC кривая для идентификации риска тяжелого течения панкреатита, площадь под кривой (AUC) – 0,811, ( $p < 0,001$ ) (что свидетельствует о хорошем качестве модели).

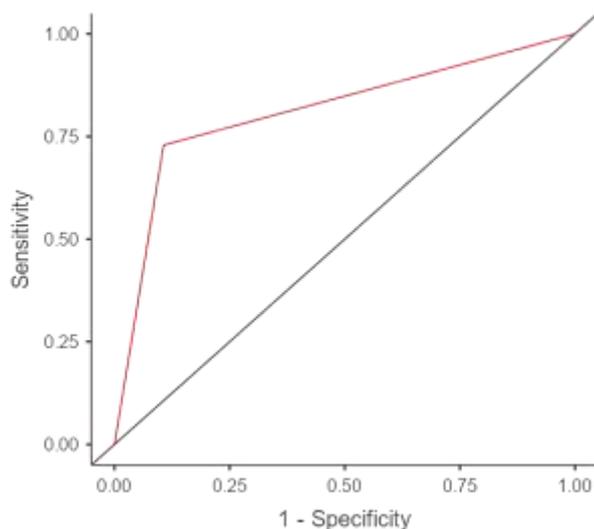


Рисунок 5 – ROC кривая для идентификации риска тяжелого течения панкреатита по предложенной шкале

Предложенная шкала может быть использована для пациентов с подтвержденным диагнозом острый панкреатит. В дальнейших исследованиях планируется ее стандартизация на больших выборках пациентов с острым панкреатитом.

Ранговая корреляция между вторичными конечными точками исследования и результатом подсчета по новой шкале продемонстрировала статистически значимую по всем параметрам слабую и умеренную ( $r$ =от 0,149 до 0,418,  $p < 0,001$ ) силу корреляционной связи.

По результатам разработки шкалы риска тяжелого течения острого панкреатита предлагаем принять пороговым значением шкалы значение 4 балла и при значении ультразвуковой шкалы более 4 баллов рассматривать случай острого панкреатита как потенциально тяжелый.

По результатам исследования пришли к выводу, что для комплексной и наиболее достоверной оценки вероятности тяжелого течения заболевания рационально использовать клиничко-лабораторные шкалы (наиболее удобной в практике и эффективной оказалась шкала SOFA) в совокупности с ультразвуковыми маркерами. При необходимости подтверждения тяжести по выявленным клиническим прогностическим признакам тяжелого острого панкреатита выполнять КТ ОБП в ранние сроки (Рисунок 6).

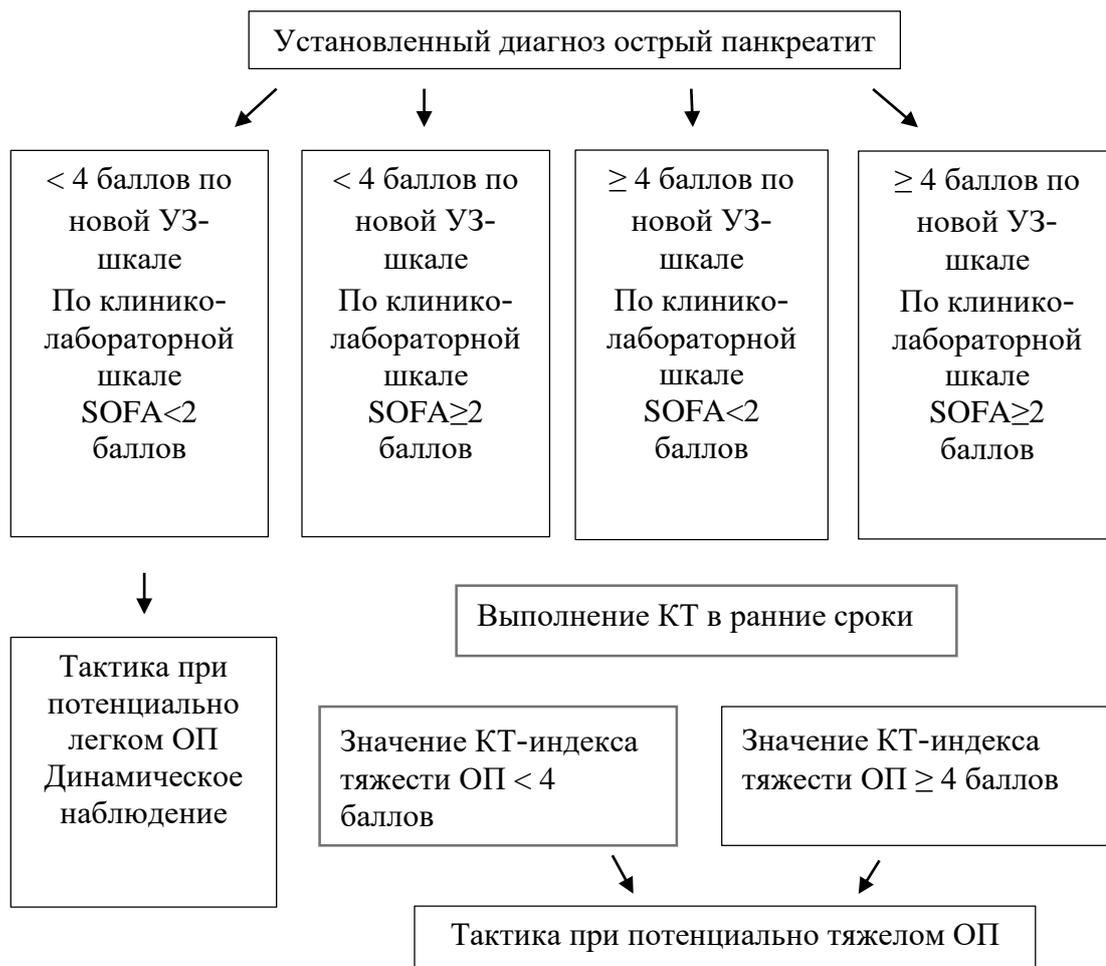


Рисунок 6 – Модель-алгоритм раннего прогнозирования степени тяжести острого панкреатита

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования впервые создана прогностическая модель прогнозирования степени тяжести острого панкреатита, основанная на ультразвуковых маркерах. Создание нового способа прогнозирования с использованием ультразвуковых маркеров острого панкреатита позволит достоверно и своевременно оценить морфологические изменения, которые, наряду с органной дисфункцией, оказывают влияние на тяжесть заболевания.

Лучевые методы исследования проведены 298 пациентам с 322 эпизодами острого панкреатита. Клиническое обследование пациентов включало в себя инструментальную диагностику (УЗИ и КТ) и результаты подсчета баллов по клинико-лабораторным системам, сравнивали общепринятые способы прогнозирования степени тяжести острого панкреатита. Ультразвуковые и компьютерно-

томографические изменения оценивали согласно классификации Balthazar, также подсчитывали КТ-индекс тяжести с учетом площади некроза.

Для расчета диагностических показателей использовали метод бинарной логистической регрессии и ROC анализ. УЗИ имеет сопоставимые с КТ показатели прогностической эффективности (чувствительность 72,9% против 85,4%, специфичность 89,3% против 89,5%, площадь под кривой ROC (AUC) 0,811 против 0,854) и была выявлена заметная корреляция между оценкой по шкале Balthazar по двум методам визуализации ( $r=0,622$ ,  $p<0,001$ ).

Клинико-лабораторные системы Marshall, Ranson, SOFA, BISAP, APACHE-II продемонстрировали невысокие диагностические показатели (чувствительность от 27,1% до 48,6%, специфичность от 80,3% до 100%, AUC от 0,538 до 0,645).

При оценке корреляционной связи между результатами прогностических методов и вторичными конечными точками исследования получили умеренную и слабую статистически значимую силу связи.

Заключительный этап работы был посвящен разработке балльной системы для идентификации риска тяжелого течения и модели-алгоритма раннего прогнозирования степени тяжести острого панкреатита. Представленная шкала и алгоритм прогнозирования могут быть использованы для пациентов с диагнозом острый панкреатит при поступлении в приемно-диагностическое отделение.

При УЗИ стандартные признаки острого панкреатита и, описанные в работе, прогностически неблагоприятные признаки могут быть распознаны в условиях приемно-диагностического отделения, что позволит избежать задержек в диагностике и лечении. Использование ультразвуковых маркеров острого панкреатита в совокупности с данными клинико-лабораторных шкал может позволить наиболее достоверно прогнозировать степень тяжести острого панкреатита.

## ВЫВОДЫ

1. Применение классификации Balthazar в ультразвуковой диагностике позволяет эффективно выявлять пациентов со среднетяжелым и тяжелым острым панкреатитом (чувствительность 64,2 %, специфичность 94,7 %, площадь под кривой ROC 0,795). Определена корреляция между оценкой по

классификации Balthazar по УЗИ и КТ ( $\rho=0,622$ ,  $p<0,001$ ), что подтверждает возможность применения классификации Balthazar при УЗИ с целью выявления пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенями острого панкреатита.

2. УЗИ имеет сопоставимые показатели прогностической эффективности (чувствительность 64,2 %, специфичность 94,7 %, площадь под кривой ROC 0,795) по сравнению с КТ (чувствительность 85,4 %, специфичность 89,5 %, площадь под кривой ROC 0,854) и имеет более высокие соответствующие показатели по сравнению с клинико-лабораторными системами (чувствительность от 27,1 % до 48,6 %, специфичность от 80,3 % до 100 %, площадь под кривой ROC от 0,538 до 0,645).

3. Новая прогностическая шкала на основе ультразвуковых признаков позволяет стратифицировать пациентов с острым панкреатитом по степени риска развития среднетяжелого и тяжелого острого панкреатита (чувствительность 72,9 %, специфичность 89,3 %, площадь под кривой ROC 0,811) и имеется отчетливая корреляция с необходимостью проведения интенсивной терапии и активной хирургической тактики, длительной госпитализацией и развитием осложнений, летальным исходом.

4. Результаты исследования позволяют определить комплексный подход в диагностике и прогнозировании степени тяжести острого панкреатита, включающий выявление ультразвуковых, компьютерно-томографических признаков и данные клинико-лабораторных шкал. Разработанный алгоритм, включающий использование новой ультразвуковой шкалы оценки тяжести острого панкреатита, компьютерно-томографических и клинико-лабораторных данных, способствует улучшению прогнозирования степени тяжести острого панкреатита в ранние сроки заболевания.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с предварительным диагнозом острый панкреатит в условиях приемно-диагностического отделения и стационарных условиях с целью раннего прогнозирования тяжелого течения заболевания рекомендуется выполнять УЗИ с использованием расширенного протокола, включающего помимо оценки состояния органов брюшной полости с визуализацией поджелудочной железы и парапанкреатической области, обязательную оценку полых органов для выявления признаков синдрома кишечной недостаточности,

а также осмотр плевральных полостей для выявления свободной жидкости, что позволит выявлять признаки, свидетельствующие или предшествующие развитию органных дисфункций.

2. При УЗИ органов брюшной полости пациентам с установленным диагнозом острый панкреатит рекомендуется использовать предложенную ультразвуковую балльную систему для раннего прогнозирования и выявления тяжелого течения заболевания в сочетании с применением клинической шкалы SOFA.

3. При необходимости подтверждения тяжести по выявленным клиническим и ультразвуковым прогностическим признакам тяжелого острого панкреатита рекомендуется выполнять КТ органов брюшной полости в ранние сроки заболевания с подсчетом компьютерно-томографического индекса тяжести.

4. Созданную на основании полученных данных прогностическая модель стратификации риска тяжелого острого панкреатита рекомендуется использовать при решении спектра клинических задач, как первичной диагностики и прогнозирования тяжести острого панкреатита, так и оптимизации динамического наблюдения за пациентами, выборе тактики лечения.

#### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предложенные прогностическая модель и шкала стратификации риска тяжелого острого панкреатита на основе ультразвуковых маркеров, а также алгоритм раннего прогнозирования степени тяжести острого панкреатита требуют валидации на большем контингенте обследованных.

Научный и практический интерес вызывает изучение возможности использования ультразвуковых контрастов при проведении УЗИ ОБП для оценки индекса тяжести, аналогичного КТ-индексу, благодаря оценке васкуляризации паренхимы и определению процента некроза.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Руденко, В.А. Возможности использования классификации Balthazar в ультразвуковой диагностике острого панкреатита / В.А. Руденко, В.М. Тимербулатов, Л.Н. Какаулина с соавт. // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2021. – Т. 16, № 1. – С. 28–33.

2. Руденко, В.А. Прогнозирование степени тяжести острого панкреатита с использованием ультразвуковых маркеров и клинических шкал / В. А. Руденко, Л.Н. Какаулина, И.В. Верзакова, И.М. Карамова // **Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.** – 2022. – Т.11, №2. – С. 274–279.

3. Руденко, В.А. Возможности ультразвуковой диагностики в прогнозировании степени тяжести острого панкреатита / В.А. Руденко, Л.Н. Какаулина, И.В. Верзакова // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2022. – Т. 13, № 2. – С. 68–73.

4. Руденко, В.А. Прогностическая ценность ультразвуковой диагностики панкреатогенных жидкостных скоплений / В. А. Руденко, Л. Н. Какаулина, И. В. Верзакова // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2022. – Т. 17. – № 3 (99). – С. 28–31.

5. Руденко, В.А. Ультразвуковые предикторы тяжелого течения острого панкреатита / В.А. Руденко, Л.Н. Какаулина, А.Г. Какаулин, И.М. Карамова, А.И. Фаизова // **Медицинская визуализация.** – 2024. – Т. 28, № 2. – С. 54–64.

6. Руденко, В.А. Оценка тяжести острого панкреатита по данным ультразвуковой диагностики с использованием классификации Balthazar / В.А. Руденко, Л.Н. Какаулина, И.В. Верзакова // **Материалы XIV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология». – 2020».** – 2020. – С. 29–30.

7. Руденко, В.А. Возможности использования классификации Balthazar в ультразвуковой диагностике острого панкреатита / В.А. Руденко, Л.Н. Какаулина, И.В. Верзакова // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2020. – S1. – С. 213–214.

8. Руденко, В.А. Применение классификации Balthazar в ультразвуковой диагностике для прогнозирования тяжести острого панкреатита / В.А. Руденко, Л.Н. Какаулина, И.В. Верзакова // **Digital Diagnostics.** - 2021. - Т. 2. – С. 8–9.

9. Rudenko, V. Prediction of the severity of acute pancreatitis using ultrasound data / V. Rudenko // **Ultrasound in Medicine and Biology. The 18th World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Congress** – 2022. – Vol. 48. – S.2.

10. Руденко, В.А. Возможности ультразвуковой диагностики в прогнозировании степени тяжести острого панкреатита / В.А. Руденко, Л.Н. Какаулина // Материалы XVI Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022». – 2022. – С. 173–174.

11. Руденко, В.А. Ультразвуковые предикторы тяжелого течения острого панкреатита / В.А. Руденко, Л.Н. Какаулина // Материалы IX Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Ультразвуковая и функциональная диагностика». – 2023. – С. 54.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КТ – компьютерная томография

КТ ОБП – компьютерная томография органов брюшной полости

ОП – острый панкреатит

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПДО – приемно-диагностическое отделение

СКН – синдром кишечной недостаточности

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости

APACHE II – (англ.) Acute Physiology and Chronic Health Examination–II, шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния II

AUC – (англ.) Area Under Curve, площадь под кривой

BISAP – (англ.) Bedside Index of Severity in Pancreatitis, оценочная шкала развития тяжелого острого панкреатита

ROC-кривая – (англ.) Receiver Operating Characteristic, рабочая характеристика

SOFA – (англ.) Sequential Organ Failure Assessment, динамическая оценка органной недостаточности