

doi: 10.18484/2305-0047.2019.6.640

И.А. КРИВОРУЧКО¹, В.В. БОЙКО^{1,2}, Н.Н. ГОНЧАРОВА¹,
И.А. ТАРАБАН¹, А.В. АРСЕНЬЕВ³, Ю.В. ИВАНОВА^{1,2},
Д.А. СМЕЦКОВ^{4,5}, А.Г. ДРОЗДОВА¹



ОЦЕНКА БИОМАРКЕРА КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА I-FABP И ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Харьковский национальный медицинский университет¹,
Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины²,
Национальный фармацевтический университет³,
Харьковская областная клиническая больница⁴,
Харьковская медицинская академия последипломного образования⁵,
г. Харьков, Украина

Цель. Определить возможность использования I-FABP вместе с показателями перфузионного давления брюшной полости для диагностики повреждения пищеварительного тракта и оценки тяжести острого панкреатита.

Материал и методы. Провели проспективное одноцентровое контролируемое исследование 58 пациентов. Оценивали динамику клинико-лабораторных показателей, APACHE II score, AGI grade и параметры перфузионного давления брюшной полости у всех пациентов, изменения I-FABP у 27 (46,6%) при поступлении и через 48 часов проведения их комплексного лечения.

Результаты. Уровень I-FABP в сыворотке крови через 48 часов в среднем повышался на 69,8%, показал хорошую точность для прогнозирования тяжести повреждения пищеварительного тракта через 48 часов по сравнению с исходным уровнем AGI grade (площадь под ROC-кривой 0,913) при пороговом значении I-FABP 1350 pg/ml с чувствительностью 0,95 и специфичностью 0,9. Выявлена хорошая прогностическая ценность между показателями APACHE II score и уровнем перфузионного давления в брюшной полости при поступлении пациентов (площадь под ROC-кривой 0,889) и через 48 часов (площадь под ROC-кривой 0,929) проведения комплексного лечения. Установлено, что тяжесть состояния пациентов по шкале APACHE II можно прогнозировать по уровню перфузионного давления при поступлении пациентов (пороговое значение 72,1 мм Hg, чувствительность 0,82, специфичность 0,83) и через 48 часов комплексного лечения (пороговое значение 62 мм Hg, чувствительность 0,86, специфичность 0,92).

Заключение. Уровень сывороточного I-FABP является ценным, удобным, объективно ранним предиктором повреждения пищеварительного тракта при остром панкреатите. Тяжесть состояния пациентов можно прогнозировать не только используя APACHE II score, но и оценивая перфузионное давление в брюшной полости в процессе проведения комплексной интенсивной терапии.

Ключевые слова: острый панкреатит, I-FABP, APACHE II score, AGI grade, перфузионное давление брюшной полости, хирургическое вмешательство

Objective. To determine the possibility of using I-FABP together with indicators of the abdominal cavity perfusion pressure to diagnose damages of digestive tract and to assess the acute pancreatitis severity.

Methods. A prospective, single-center controlled study was conducted in 58 patients. The dynamics of clinical and laboratory parameters, APACHE II score, AGI grade and parameters of the abdominal perfusion pressure in all patients were evaluated as well as I-FABP changes in 27 (46.6%) on admission and 48 hours after their complex treatment.

Results. The level of I-FABP in the serum after 48 hours increased by 69.8% on average, showed good accuracy for predicting the damage severity to the digestive tract after 48 hours compared with the initial level of AGI grade (area under the ROC curve 0.913) at the threshold value I-FABP 1350 pg/ml with a sensitivity of 0.95 and a specificity of 0.9. A good predictive value was found between the APACHE II score and the level of perfusion pressure in the abdomen when patients were admitted (area under the ROC-curve 0.889) and after 48 hours (the area under the ROC-curve 0.929) for complex treatment. It is established that the severity of the patient's condition on the APACHE II scale can be predicted by the level of perfusion pressure when patients are admitted (threshold value 72.1 mm Hg, sensitivity 0.82, specificity 0.83) and after 48 hours of complex treatment (threshold 62 mm Hg, sensitivity 0.86, specificity 0.92).

Conclusions. Serum I-FABP is a valuable, convenient, objectively early predictor of the digestive tract damage in acute pancreatitis. The severity of patient's condition can be predicted not only by using the APACHE II score, but also by evaluating the perfusion pressure in the abdominal cavity in the course of complex intensive therapy.

Keywords: acute pancreatitis, I-FABP, APACHE II score, AGI grade, abdominal perfusion pressure, surgery



Научная новизна статьи

Дополнены научные знания о том, что уровень сывороточного I-FABP является ценным, удобным, объективно ранним предиктором повреждения пищеварительного тракта при остром панкреатите и показал хорошую точность для прогнозирования через 48 часов проведения комплексного лечения по сравнению с исходным уровнем AGI grade (AUC=0,913, 95% ДИ 0,795-1,0, чувствительность – 0,95) при пороговом значении I-FABP 1350 pg/ml (чувствительность 0,95 и специфичность 0,9) с одновременной оценкой перфузионного давления в брюшной полости в динамике (чувствительность и специфичность более 80%).

What this paper adds

Scientific knowledge has been supplemented concerning the serum I-FABP level is a valuable, convenient, objectively early predictor of damage to the digestive tract in acute pancreatitis and it has showed good predicting accuracy after 48 hours of complex treatment compared to baseline AGI grade level (AUC=0.913, 95% CI 0.795-1.0, sensitivity - 0.95) with a threshold value of I-FABP 1350 pg/ml (sensitivity 0.95 and specificity 0.9) with simultaneous assessment of the perfusion pressure in the abdominal cavity over time (sensitivity and specificity of more than 80%).

Введение

У пациентов с острым панкреатитом (ОП) пищеварительный тракт (ПТ) достаточно уязвим, возникновение его дисфункции играет существенную роль в развитии осложнений заболевания, что наблюдается и при других неотложных состояниях [1]. Часто выраженность дисфункции ПТ свидетельствует о тяжести состояния критических пациентов, так как в ряде публикаций сообщалось, что почти 50% пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) имеют повреждения энтероцитов на начальном этапе лечения [2], а среди тяжелобольных пациентов с дисфункцией ПТ чаще наблюдаются высокие показатели летальности [3, 4].

Острая дисфункция и недостаточность ПТ все чаще распознаются у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Разнообразие определений, которые предлагались ранее, привело к путанице и трудностям при сравнении одного исследования с другим. В 2012 году Рабочая группа по проблемам брюшной полости (WGAP) Европейского общества интенсивной терапии (ESICM) определила острое повреждение ПТ (AGI) как нарушение его работы у критических пациентов при наличии у них острого заболевания, в том числе – хирургического, и рекомендовала классификацию для оценки степени тяжести AGI [5]. Были предложены следующие определения с делением на четыре степени тяжести: AGI I степени – повышенный риск развития дисфункции или отказа ПТ (состояние, которое разрешается самостоятельно); AGI II степени – дисфункция ПТ (ПТ не в состоянии адекватно осуществлять пищеварение и всасывание нутриентов для удовлетворения потребностей организма в питательных веществах и жидкости,

но изменений в общем состоянии пациента из-за проблем с ПТ не наблюдается: гастропарез со стоками из желудка или наличие рефлюкса в пищевод; паралич нижних отделов ПТ; диарея, повышение внутрибрюшного давления (IAP) до 12-15 мм рт.ст., наличие видимой крови в содержимом желудка или в кале. Пациенты жалуются на непереносимость пищи, а через установленный энтеральный зонд не представляется возможным введение смеси для искусственного питания в объеме 20 ккал/кг массы тела в день в течение 72 часов); AGI III степени – недостаточность ПТ (потеря функции ПТ, несмотря на различные вмешательства, восстановление его функции не достигается, общее состояние пациента не улучшается; постоянная непереносимость питания, которая проявляется в виде значительных стоков из желудка и постоянного паралича ПТ; возникновение или нарастание дилатации кишечника, повышение IAP до 15-20 мм рт. ст. в сочетании с низким перфузионным давлением (APP) в брюшной полости (ниже 60 мм рт. ст.), наличие персистирующей или нарастающей полиорганной дисфункции); AGI IV степени – недостаточность ПТ с непосредственным влиянием на функцию отдаленных органов (AGI становится угрозой для жизни, нарастает синдром полиорганной дисфункции с явлениями шока, могут наблюдаться ишемия кишечника с некрозом и желудочно-кишечное кровотечение, приводящее к геморрагическому шоку, синдром Огилви, абдоминальный компартмент-синдром (ACS), что требует хирургической декомпрессии брюшной полости).

Считается, что некоторые биомаркеры, такие как белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP), D-лактат (D-la) и липополисахарид (LPS), могут использоваться в качестве возможных маркеров для определения нарушений барьерной функции ПТ и диагностики AGI

[6]. В течение последних 20 лет изучается диагностическое значение нового клинико-лабораторного показателя — белка, связывающего жирные кислоты (FABP), который является одним из внутриклеточных белков и участвует в транспортировке и метаболизме длинноцепочечных жирных кислот. FABP-белки имеют хорошие диагностические характеристики: 1) растворяются в цитоплазме; 2) обладают высокой специфичностью к ткани, из которой происходят; 3) содержатся в клетке в высокой концентрации; 4) имеют низкую молекулярную массу (15 kDa) [7]. Эти характеристики позволяют использовать появление этих маркеров в периферической крови как чувствительных и специфичных, свидетельствующих о повреждении тканей (сердце, печень, тонкая кишка и т.д.). Известно, что I-FABP содержится в эпителиальных клетках тонкой кишки, а в литературе в настоящее время активно обсуждается диагностическое значение повышения этого биомаркера в крови у тяжелой категории пациентов, в том числе и при ОП [8, 9]. С учетом того факта, что проблемы с ПТ, которые возникают у тяжелой категории пациентов, неодинаково оцениваются у пациентов в хирургических отделениях и ОРИТ, а данных об этом в доступной литературе недостаточно, была поставлена задача исследовать некоторые факторы риска и оценить их важность в развитии дисфункции ПТ у пациентов с ОП.

Цель. Определить возможность использования I-FABP вместе с показателями перфузионного давления брюшной полости для диагностики повреждения пищеварительного тракта и оценки тяжести острого панкреатита.

Материал и методы

Было проведено проспективное одноцентровое контролируемое исследование 58 пациентов с ОП обоих полов, которые находились на лечении в Харьковской областной больнице. Основная характеристика пациентов, которые вошли в исследование, приведена в таблице 1. Использовали классификацию ОП согласно рекомендациям международного Консенсуса 2012 г. [10]. Пациентов, включенных в исследование, лечили в соответствии с международными рекомендациями, адаптированными к местным ресурсам и процедурам [11]. Критериями исключения были послеоперационный ОП и отказ пациентов от участия в исследовании.

Согласно целям и задачам исследования пациенты были разделены на две группы: основная группа — 27 пациентов, у которых применялась тактика лечения «step-up approach» с проведением консервативного лечения и

использованием пункционных и пункционно-дренирующих вмешательств под контролем УЗИ или видеолапароскопии при наличии жидкостных панкреатических/парапанкреатических скоплений в первую и вторую фазу заболевания; группа сравнения — 31 пациент, у которых проводили консервативное лечение и выполняли минимально инвазивные и локальные открытые оперативные вмешательства после 2 недель заболевания. При исследовании были собраны следующие данные: пациент, характеристика (пол, вес, высота, индекс массы тела), оценка тяжести по шкале APACHE II и оценка дисфункции органов по шкале SOFA, показатели по которым вычисляли на сайте ClinCalc.com, характеристика ОП (этиология, процент некротизированной паренхимы поджелудочной железы), характер лечения (ИВЛ, инотропная поддержка, искусственная почка), характер местных и системных осложнений, AGI grade (степень), результаты (30-дневная летальность). Диагностическая программа у пациентов включала общеклинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови по унифицированным методикам, а также определение лактата в плазме крови как маркера гипоперфузии тканей и показателя кислотно-щелочного состояния организма с помощью спектрофотометрического метода, иммуноферментные (определяли уровень I-FABP с помощью коммерческих наборов «I-FABP, Human, ELISA kit», the Netherlands), бактериологические и статистические исследования. Образцы крови для определения уровня I-FABP в сыворотке крови собирали, ожидали свертывания при комнатной температуре в течение 30 мин., затем центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 10 мин. Сыворотку собирали в 2,0 мл пробирки Эппендорфа и хранили при температуре -70-(-80°)С до проведения анализа. Внутрибрюшное давление определяли непрямым способом путем измерения давления в мочевом пузыре по I.L. Kron et al. [12]. При оценке уровня интраабдоминальной гипертензии пользовались классификацией World Society of the Abdominal Compartment Syndrome с расчетом перфузионного давления брюшной полости (APP) по формуле:

$$APP = MAP - IAP, \quad (1)$$

где MAP — среднее артериальное давление, IAP — внутрибрюшное давление.

$$MAP = АД \text{ диаст.} + 1/3 \text{ АД пульс.}, \quad (2)$$

где АД пульсовое = АД сист. — АД диаст.

Статистика

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета StatSoft Statistica 6.0. Поскольку распределение изучаемых показателей отличалось от нормального (критерий Шапиро-Уилка), рассчитывались медианы, 25% и 75% квартили. В работе использовались методы непараметрической статистики: критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, χ^2 , коэффициент корреляции Спирмена. Во всех случаях проверка статистических гипотез проводилась при доверительной вероятности больше 95%. Для оценки адекватности сравнений и точности прогноза использовался метод анализа кривых операционных характеристик (ROC – Receiver Operating Characteristic curve analysis). Оптимальное соотношение между чувствительностью (какую часть (процент) от общего числа тяжелых случаев данный метод (показатель) распознает) и специфичностью (какую часть (процент) от общего числа легких случаев данный метод (показатель) распознает) метода прогнозирования избиралось на основании критерия Парето. Прогностическую эффективность моделей оценивали путем дискриминации по индексу AUC. Эффективность

модели считали ограниченной при $AUC \geq 0,70$; хорошей – при $AUC \geq 0,80$; замечательной – при $AUC \geq 0,90$.

Результаты

Как видно из приведенных данных (таблица 1), пациенты были сопоставимы по основным исследуемым показателям. Среди этиологических причин развития ОП у пациентов преобладали алиментарный (в т.ч. алкогольный) фактор у 54,2% и билиарный генез заболевания у 27,6% пациентов; еще в 3 случаях ОП был идиопатическим. При этом наличие острого некроза поджелудочной железы (ПЖ) было отмечено у 55,2% пациентов. В основном наблюдались пациенты с тяжелым ОП по показателям APACHE II score: основная группа – 11 [2; 21], группа сравнения – 14 [4; 20] баллов при поступлении и, соответственно, через 48 часов интенсивного лечения – 10 [3; 27] и 11 [4; 21] баллов. В основной группе и группе сравнения AGI grade в среднем составила соответственно 2 [1; 3] и 2 [1; 4] при поступлении в стационар, 2 [1; 4] и 2 [1; 4] через 48 часов интенсивной терапии ($p=0,983$; $p=0,701$ по критерию χ^2). При поступлении среднее артериальное давле-

Таблица 1

Демографические, клинические и лабораторные характеристики пациентов с острым панкреатитом

Характеристика	Основная группа (n=27)	Группа сравнения (n=31)	χ^2 / p
Возраст (лет), медиана (IQR)	54 [42; 62]	53 [43; 60]	0,101/0,751
муж./жен., n (%)	19/8 (70,4/29,6)	22/9 (71/29)	0,002/0,999
Индекс массы тела в кг/м ² , медиана (IQR)	24 [21; 28]	25 [22; 27]	0,003/0,955
Причина ОП, n (%):			
Алкоголь	18 (66,7)	21 (67,7)	0,029/0,866
Холелитиаз	8 (29,6)	8 (25,8)	0,001/0,970
Другая	1 (3,7)	2 (6,5)	0,021/0,884
Распространенность некроза ПЖ, n (%):			
Нет данных	12 (44,5)	14 (45,2)	0,041/0,839
<30%	9 (33,3)	10 (32,2)	0,041/0,839
30–50%	5 (18,5)	6 (19,4)	0,069/0,793
>50%	1 (3,7)	1 (3,2)	0,390/0,532
APACHE II score, медиана (IQR):			
исходные данные	11 [2; 21]	14 [4; 20]	0,001/0,979
через 48 часов	10 [3; 27]	11 [4; 21]	0,029/0,864
AGI grade, медиана (IQR):			
через 48 часов	2 [1; 3]	2 [1; 4]	0,148/0,701
исходные данные	2 [1; 4]	2 [1; 4]	0,148/0,701
SOFA score, медиана (IQR)	12 [7; 14]	12 [7; 15]	0,002/0,967
ИВЛ, n (%)	3 (11,1)	4 (12,9)	0,047/0,829
Катехоламины, n (%)	6 (22,2)	8 (25,8)	0,002/0,960
Искусственная почка, n (%)	1 (3,7)	1 (3,2)	0,390/0,532
Местные и системные осложнения, n (%)	14 (51,9)	18 (58)	0,001/0,973
Пребывание в ОРИТ, медиана (IQR)	5 [1; 8]	4 [1; 8]	0,021/0,885
MODS, n (%)	6 (22,2)	7 (22,6)	0,079/0,778
30-суточная летальность, n (%)	4 (14,8%)	7 (22,6%)	0,085/0,770

ние было 70,45 [59,8; 78,3] и 70,32 [58,7; 76,9] mm Hg, уровень лейкоцитов крови 15,7 [12,2; 17,3]×10⁹/л и 16,1 [12,8; 18,2]×10⁹/л, уровень лактата плазмы крови 1,5 [1,2; 2,8] и 1,5 [1,1; 2,9] ммоль/л соответственно в основной группе и группе сравнения.

В основной группе 13 (48,1%) пациентов лечились путем чрескожного контролируемого УЗИ-вмешательства, 14 (51,9%) – путем видеолaparоскопической санации и дренирования, начиная с первой фазы заболевания. В дальнейшем у 10 (37%) были выполнены открытые операции (минилумботомия, верхне-срединная, лево- или правоподреберная минилапаротомии с формированием миниоментобурсостомы) с панкреатической некроэктомией, в том числе у 5 пациентов – декомпрессивные VAC-лапаростомии. У 17 (63%) из 27 пациентов пункционно-дренирующие интервенции позволили прервать цепь течения ОП, а пациенты выздоровели без использования открытых оперативных вмешательств. В других случаях такие процедуры вместе с комплексным консервативным лечением позволили стабилизировать состояние пациентов и стали этапом подготовки к дальнейшему хирургическому лечению вторичной панкреатической инфекции (ВПИ): видеолaparоскопическая ретроперитонеальная некроэктомия (VARD) выполнена у 4 пациентов, мини-лапаротомия – у 2, минилумботомия – у 4. В основной группе умерли 4 (14,8%) пациента.

В группе сравнения в качестве стандартного хирургического лечения подозреваемого или подтвержденного инфицированного панкреатического некроза (ИПН) был использован открытый метод с выполнением лапаротомии (верхне-срединная или подреберная поперечная), некроэктомии, дренирования (19 пациентов, 61,3%), в том числе – в программируемом режиме с использованием декомпрессионной VAC-лапаростомии (4 пациента). У 12 пациентов (38,7%) использовали

пункционно-дренирующие интервенции под УЗИ-навигацией (8) и VARD с дренированием (4). Следует отметить, что достоверной разницы по показателям возникновения осложнений ($\chi^2=0,001$, $p=0,973$) и 30-суточной летальности ($\chi^2=0,085$, $p=0,770$) между двумя группами пациентов не было.

Между показателями APACHE II score, AGI grade, APP и уровнями I-FABP в плазме крови были обнаружены достоверно значимые различия по критерию Уилкоксона при поступлении пациентов в стационар и через 48 часов проведения интенсивной терапии, а также установлены сильные корреляционные связи (коэффициент корреляции Спирмена) для этих показателей (таблица 2). Исследование внутригрупповых взаимоотношений изучаемых показателей выявило наличие сильных корреляционных связей между показателями APACHE II score и AGI grade, APP и уровнем I-FABP через 48 часов проведения интенсивного лечения. При регрессионном анализе выявлена хорошая прогностическая ценность показателей APACHE II score и APP при поступлении пациентов (AUC=0,889±0,084, 95% ДИ 0,723-1,0) и через 48 часов (AUC=0,929±0,069, 95% ДИ 0,793-1,0) проведения комплексного лечения (рис. 1, рис. 2).

Следует отметить, что I-FABP через 48 часов в среднем повышался на 69,8% ($p=0,000$) (таблица 2), был значительно выше у пациентов с ОП, осложненным MODS (медиана 993,2 pg/ml против 654,5 pg/ml; $p=0,000$), при развитии ВПИ (медиана 977,6 pg/ml против 489,4 pg/ml; $p=0,000$), а также у пациентов, которые находились в ОРИТ более 3 дней (медиана 937,8 pg/ml против 522,4 pg/ml; $p=0,000$). При регрессионном анализе I-FABP показал хорошую точность уровня для прогнозирования тяжести повреждения ПТ (AUC=0,913±0,06, 95% ДИ 0,795-1,0, чувствительность – 0,95) и ограниченную (AUC=0,778±0,096) через 48 часов проведения комплексного лечения (рис. 3, рис. 4).

Таблица 2

Статистические данные между исследуемыми показателями у пациентов с острым панкреатитом

Показатель	Исходные данные (n=58)	Данные через 48 часов (n=58)	Критерий Уилкоксона	Критерий Спирмена
APACHE II score, медиана (IQR)	12,5 [2; 21]	10,5 [3; 27]	W=153,0, n=54, z=1,935, p=0,052	r=0,815
AGI grade, медиана (IQR)	2 [1; 4]	2 [1; 4]	W=121,0, n=36, z=1,935, p<0,05	r=0,674
APP (mm Hg), медиана (IQR)	68,1 [57,2; 78,5]	63,8 [53,2; 77,3]	W=376,0, n=56, z=4,511, p=0,000	r=0,917
I-FABP (pg/ml), медиана (IQR)	658,1 [448,6; 1123,3]	994,6 [445,6; 3009,2]	W= -305,0, n=55, z=3,867, p=0,000	r=0,795

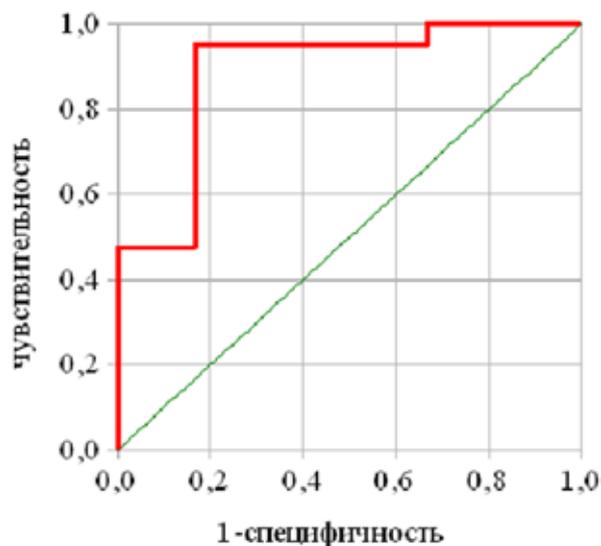


Рис. 1. ROC-кривая для пациентов с острым панкреатитом: APACHE II score и APP (исход): AUC=0,889 (95% ДИ 0,723-1,0). Пороговое значение APP 72,1 mm Hg. при чувствительности 0,82 и специфичности 0,83.

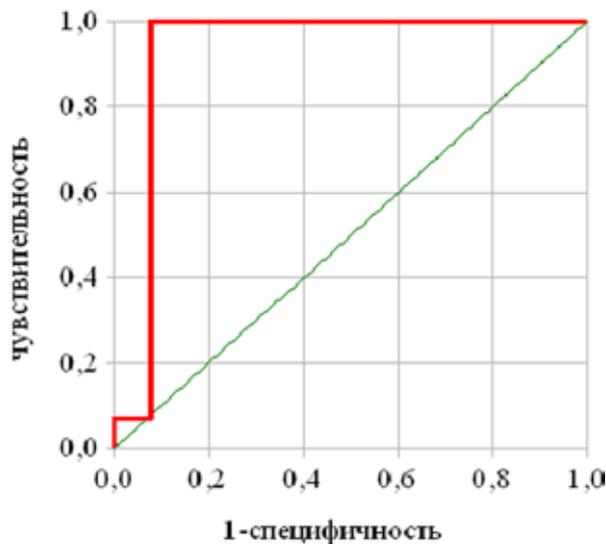


Рис. 2. ROC-кривая для пациентов с острым панкреатитом: APACHE II score и APP (48 час): AUC=0,929 (95% ДИ 0,793-1,0). Пороговое значение APP 62 mm Hg. при чувствительности 0,86 и специфичности 0,92.

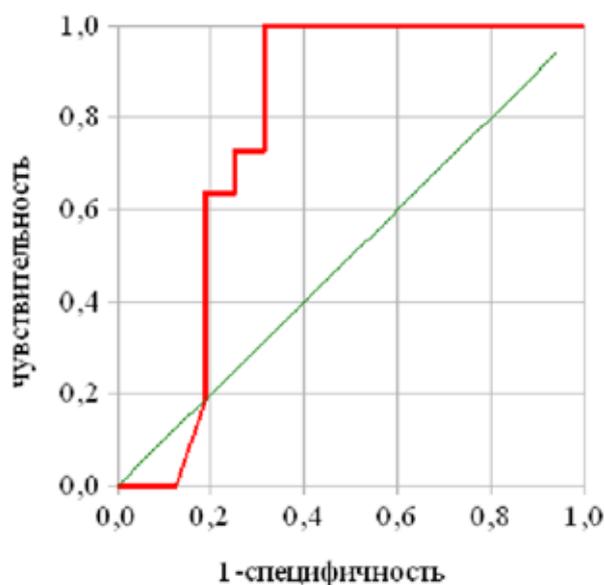


Рис. 3. ROC-кривая для пациентов с острым панкреатитом: AGI grade (48 часов) и APP (48 часов). AUC=0,778 (95% ДИ 0,59-0,967). Пороговое значение APP 60,2 mm Hg при чувствительности 0,73 и специфичности 0,75.

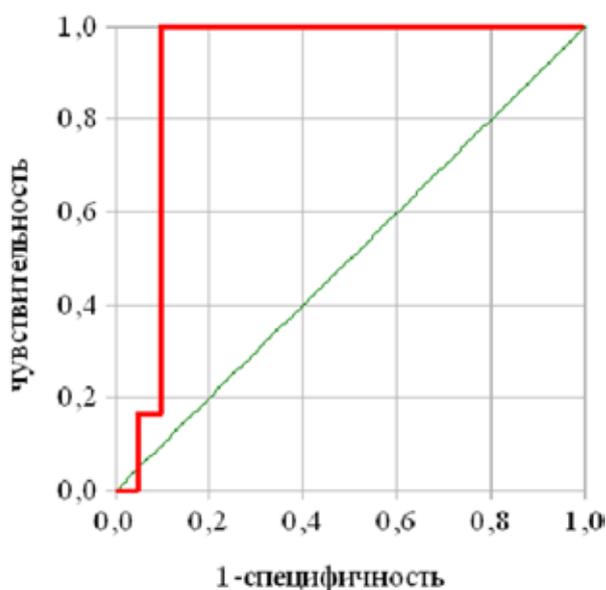


Рис. 4. ROC-кривая для пациентов с острым панкреатитом: AGI grade (исход) и I-FABP (48 часов). AUC=0,913 (95% ДИ 0,795-1,0). Пороговое значение I-FABP (48 часов) 1350 pg/ml при чувствительности 0,95 и специфичности 0,9.

Обсуждение

Существует много факторов риска летальности при тяжелом течении ОП (ранняя MODS, применение вазопрессоров, ИВЛ, хирургический стресс, развитие ВПИ и поздней MODS, другие), а кишечник является «мотором развития MODS» как в первый, так и во второй период заболевания [13]. Как известно, функция ПТ является очень сложной, многие исследователи пытались разработать различные

системы оценки, чтобы оценить ее тяжесть в ОРИТ. Оценка AGI, предложенная рабочей группой ESICM [5], которая включает абдоминальные признаки и симптомы, оценку IAP и функции органов, рассматривается как важный показатель оценки функции ПТ у пациентов, находившихся в ОРИТ. Эта классификация в настоящее время является классической и принятой различными медицинскими обществами.

Полученные результаты проведенного исследования показали, что показатель AGI был

от 1 до 4 степени тяжести как при поступлении пациентов в стационар, так и через 48 часов интенсивного лечения (таблица 1). При этом выявлено наличие статистически достоверных различий по критериям Уилкоксона и Спирмена для APACHE II score, AGI grade, APP и I-FABP при поступлении и через 48 часов интенсивной терапии (таблица 2). При этом были установлены корреляционные связи показателя AGI grade с тяжестью состояния пациентов по APACHE II score и I-FABP через 48 часов проведения комплексного лечения ОП (таблица 3). Уровень I-FABP сыворотки крови имел хорошую прогностическую ценность для оценки степени повреждения ПТ через 48 часов ($AUC=0,913\pm 0,06$, 95% ДИ 0,795-1,0, пороговое значение I-FABP 1350 pg/ml при чувствительности 0,95 и специфичности 0,9) по сравнению с исходным уровнем AGI grade.

Учитывая имеющиеся определенные ограничения в определении класса AGI по предложенным критериям Рабочей группы [5], из-за некоторой сложности и субъективности оценки данных, уровень сывороточного I-FABP, как показали проведенные исследования, можно использовать в качестве маркера повреждения ПТ через 48 часов, а вместе с показателями APP — для оценки и прогнозирования тяжести состояния пациентов при поступлении и через 48 часов после начала лечения ОП.

Понимание патофизиологической основы дисфункции ПТ при ОП, в результате проведенных ранее исследований, показало, что это может быть результатом действия многих факторов, которые приводят к повреждению энтероцитов, а объективный биомаркер повреждения энтероцитов, которым является I-FABP, можно использовать для прогнозирования последствий ряда критических состояний: острая декомпенсированная сердечная недостаточность и остановка сердца [14], септический шок и тяжелый острый панкреатит [15, 16].

Несмотря на полученные в исследовании предварительные обнадеживающие статистические данные (таблица 2) и внутригрупповые корреляционные связи между исследуемыми показателями у пациентов с ОП (таблица 3), при последующей оценке построения моде-

лей оценки тяжести состояния пациентов и степени повреждения ПТ с использованием изучаемых показателей и с оценкой адекватности сравнений и точности прогноза методом анализа кривых операционных характеристик было установлено, что тяжесть состояния пациентов по шкале APACHE II (исход) можно прогнозировать по уровню APP при поступлении (пороговое значение APP (при поступлении) составляет 72,1 мм Нг. при чувствительности 0,82 и специфичности 0,83) пациентов и через 48 часов комплексного лечения (пороговое значение APP (48 часов) составляет 62 мм Нг при чувствительности 0,86 и специфичности 0,92). Подобной зависимости не было получено для показателя I-FABP. При этом уровень I-FABP в сыворотке крови хорошо коррелировал со степенью AGI (пороговое значение I-FABP (48 часов) составляет 1350 pg/ml при чувствительности 0,95 и специфичности 0,9) через 48 часов проведения комплексного лечения.

Некоторые ограничения этого исследования требуют обсуждения. Несмотря на полученные доказательства того, что уровень I-FABP в сыворотке был ценным и объективно ранним (через 48 часов) предиктором тяжести повреждения ПТ, только этот один показатель не может использоваться как для оценки тяжести и прогноза течения ОП, так и для оценки тяжести повреждения ПТ при этом заболевании. Уровень I-FABP в сыворотке необходимо сочетать с оценкой таких параметров, как APACHE II score, AGI grade и уровнем APP в динамике проведения комплексного лечения. Несмотря на относительно небольшой размер выборки и одноцентровой дизайн представленной работы, полученные нами данные свидетельствуют, что использование I-FABP является объективно ранним предиктором повреждения пищеварительного тракта при ОП.

Выводы

1. Предварительные результаты исследования показали, что уровень сывороточного I-FABP является ценным, удобным, объективно ранним предиктором повреждения ПТ при

Таблица 3

Внутригрупповые корреляционные связи между показателями у пациентов с острым панкреатитом

Показатели	APACHE II score (48 часов)	AGI grade (48 часов)	APP (48 часов)	I-FABP (48 часов)
APACHE II score (48 часов)	1,0000	0,925	- 0,812	0,912
AGI grade (48 часов)	0,925	1,0000	- 0,436	0,902
APP (48 часов)	- 0,812	- 0,436	1,0000	- 0,904
I-FABP (48 часов)	0,912	0,902	- 0,904	1,0000

остром панкреатите: уровень I-FABP сыворотки крови имел хорошую прогностическую ценность через 48 часов проведения комплексного лечения (AUC=0,913) при пороговом значении 1350 pg/ml, чувствительности 0,95 и специфичности 0,9 по сравнению с исходным уровнем AGI grade.

2. Тяжесть состояния пациентов при ОП можно прогнозировать не только используя АРАСНЕ II score, но и оценивая перфузионное давление в брюшной полости: пороговое значение составляет 72,1 mm Hg (чувствительность 0,82 и специфичность 0,83) при поступлении пациентов и 62 mm Hg (чувствительность 0,86 и специфичность 0,92) через 48 часов в проведения комплексной интенсивной терапии.

Финансирование

Исследование является фрагментом НИР «Совершенствование и разработка методов диагностики и хирургического лечения заболеланий и травм органов брюшной полости и грудной клетки, сосудов верхних и нижних конечностей с использованием миниинвазивных методик у пациентов высокого риска развития послеоперационных осложнений» (номер государственной регистрации 0116u004991) (2016-2018). Финансирование за счет бюджета. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Харьковского национального медицинского университета МОЗ Украины.

ЛИТЕРАТУРА

- Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Mar;53(3):318-24. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01860.x
- Piton G, Belon F, Сypriani B, Regnard J, Puyraveau M, Manzon C, Navellou JC, Capellier G. Enterocyte damage in critically ill patients is associated with shock condition and 28-day mortality. *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9):2169-76. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828c26b5
- Reintam A, Parm P, Kitus R, Starkopf J, Kern H. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care*. 2008;12(4):R90. doi: 10.1186/cc6958
- Reintam A, Parm P, Redlich U, Tooding LM, Starkopf J, Köhler F, Spies C, Kern H. Gastrointestinal failure in intensive care: a retrospective clinical study in three different intensive care units in Germany and Estonia. *BMC Gastroenterol*. 2006 Jun 22;6:19. doi: 10.1186/1471-230X-6-19
- Blaser A, Malbrain M, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob S, De Waele J, Braun J, Poeze M, Spies C. Gastrointestinal function in intensive care patients: Terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med*. 2012;38:384-94. doi: 10.1007/s00134-011-2459-y
- Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, Derikx JP, Lenaerts K, Buurman WA. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg*. 2010 Mar 27;2(3):61-69. doi: 10.4240/wjgs.v2.i3.61
- Schroeder F, Jolly CA, Cho TH, Frolov A. Fatty acid binding protein isoforms: structure and function. *Chem Phys Lipids*. 1998 Mar;92(1):1-25. doi: 10.1016/S0009-3084(98)00003-6
- Pelsters MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta*. 2005 Feb;352(1-2):15-35. doi: 10.1016/j.cccn.2004.09.001
- Li H, Chen Y, Huo F, Wang Y, Zhang D. Association between acute gastrointestinal injury and biomarkers of intestinal barrier function in critically ill patients. *BMC Gastroenterology*. 2017;17:45 doi: 10.1186/s12876-017-0603-z
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779
- IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. *Pancreatol*. 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1-15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063
- Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg*. 1984 Jan;199(1):28-30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1353253/>
- Бойко ВВ, Криворучко ИА, Шевченко РС, Смачило РМ, Песоцкий ОН. Острый панкреатит. Патолофизиология и лечение. Харьков, Украина: Торнадо; 2002. 258 с. <http://www.booksmed.com/hirurgiya/515-ostryj-pankreatit-patofiziologiya-i-lechenie.html>
- Kitai T, Kim YH, Kiefer K, Morales R, Borowski AG, Grodin JL, Tang WHW. Circulating intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) levels in acute decompensated heart failure. *Clin Biochem*. 2017 Jun;50(9):491-95. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.02.014
- Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, Fichet J, Pène F, Marx JS, Chiche JD, Cynober L, Mira JP, Cariou A. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation*. 2013 Jan;84(1):60-65. doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.06.010
- Sekino M, Funaoka H, Sato S, Okada K, Inoue H, Yano R, Matsumoto S, Ichinomiya T, Higashijima U, Matsumoto S, Hara T. Intestinal fatty acid-

binding protein level as a predictor of 28-day mortality and bowel ischemia in patients with septic shock: A preliminary study. *J Crit Care*. 2017 Dec;42:92-100. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.07.012

REFERENCES

1. Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Mar;53(3):318-24. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01860.x
2. Piton G, Belon F, Cypriani B, Regnard J, Puyraveau M, Manzon C, Navellou JC, Capellier G. Enterocyte damage in critically ill patients is associated with shock condition and 28-day mortality. *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9):2169-76. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828c26b5
3. Reintam A, Parm P, Kitus R, Starkopf J, Kern H. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care*. 2008;12(4):R90. doi: 10.1186/cc6958
4. Reintam A, Parm P, Redlich U, Tooding LM, Starkopf J, Köhler F, Spies C, Kern H. Gastrointestinal failure in intensive care: a retrospective clinical study in three different intensive care units in Germany and Estonia. *BMC Gastroenterol*. 2006 Jun 22;6:19. doi: 10.1186/1471-230X-6-19
5. Blaser A, Malbrain M, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob S, De Waele J, Braun J, Poeze M, Spies C. Gastrointestinal function in intensive care patients: Terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med*. 2012;38:384-94. doi: 10.1007/s00134-011-2459-y
6. Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, Derikx JP, Lenaerts K, Buurman WA. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg*. 2010 Mar 27;2(3):61-69. doi: 10.4240/wjgs.v2.i3.61
7. Schroeder F, Jolly CA, Cho TH, Frolov A. Fatty acid binding protein isoforms: structure and function. *Chem Phys Lipids*. 1998 Mar;92(1):1-25. doi: 10.1016/S0009-3084(98)00003-6
8. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta*. 2005 Feb;352(1-2):15-35. doi: 10.1016/j.cccn.2004.09.001

Адрес для корреспонденции

61022, Украина,
г. Харьков, пр. Науки, д. 4,
Харьковский национальный
медицинский университет,
кафедра хирургии № 2,
тел.: +38-050-301-90-90,
+38-057-705-02-45,
e-mail: ikryvoruchko60@gmail.com,
Криворучко Игорь Андреевич

Сведения об авторах

Криворучко Игорь Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии № 2, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина.
<https://orcid.org/0000-0002-5525-701X>
Бойко Валерий Владимирович, член-корр. НАМН Украины, д.м.н., профессор, директор ГУ «Институт

9. Li H, Chen Y, Huo F, Wang Y, Zhang D. Association between acute gastrointestinal injury and biomarkers of intestinal barrier function in critically ill patients. *BMC Gastroenterology*. 2017;17:45 doi: 10.1186/s12876-017-0603-z
10. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779
11. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. *Pancreatology*. 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1-15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063
12. Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg*. 1984 Jan;199(1):28-30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1353253/>
13. Boiko VV, Krivoruchko IA, Shevchenko RS, Smachilo RM, Pesotskii ON. Ostryi pankreatit. Patofiziologija i lechenie. Khar'kov, Ukraina: Tornado; 2002. 258 p. <http://www.booksmed.com/hirurgiya/515-ostryj-pankreatit-patofiziologiya-i-lechenie.html> (In Ukr.)
14. Kitai T, Kim YH, Kiefer K, Morales R, Borowski AG, Grodin JL, Tang WHW. Circulating intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) levels in acute decompensated heart failure. *Clin Biochem*. 2017 Jun;50(9):491-95. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.02.014
15. Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, Fichet J, Pène F, Marx JS, Chiche JD, Cynober L, Mira JP, Cariou A. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation*. 2013 Jan;84(1):60-65. doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.06.010
16. Sekino M, Funaoka H, Sato S, Okada K, Inoue H, Yano R, Matsumoto S, Ichinomiya T, Higashijima U, Matsumoto S, Hara T. Intestinal fatty acid-binding protein level as a predictor of 28-day mortality and bowel ischemia in patients with septic shock: A preliminary study. *J Crit Care*. 2017 Dec;42:92-100. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.07.012

Address for correspondence

61022, Ukraine,
Kharkiv, Nauki Ave., 4,
Kharkiv National Medical University,
Surgery Department № 2.
Tel.: +38-050-301-90-90,
+38-057-705-02-45,
e-mail: ikryvoruchko60@gmail.com,
Igor A. Kryvoruchko

Information about the authors

Kryvoruchko Igor A., MD, Professor, Head of the Surgery Department № 2, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.
<https://orcid.org/0000-0002-5525-701X>
Boyko Valeriy V., Corresponding Member of NAMS of Ukraine, MD, Professor, Director of V.T. Zaytsev Institute of General and Emergency Surgery, Head of

общей и неотложной хирургии НАМН Украины», заведующий кафедрой хирургии № 1, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина.

<https://orcid.org/0000-0002-3455-9705>

Гончарова Наталья Николаевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры хирургии № 2, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина.

<http://orcid.org/0000-0001-5031-7311>

Тарабан Игорь Анатольевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургии № 1, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина.

<https://orcid.org/0000-0002-5842-2551>

Арсеньев Александр Владимирович, к.физ.-мат.н., доцент, доцент кафедры фармакоинформатики, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

<https://orcid.org/0000-0002-9807-0853>

Иванова Юлия Викторовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник ГУ «Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины», профессор кафедры хирургии № 1, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина.

<https://orcid.org/0000-0001-8773-6827>

Смещков Дмитрий Алексеевич, к.м.н., заведующий операционным отделением Харьковской областной клинической больницы, доцент кафедры эндоскопии и хирургии Харьковской медицинской академии последипломного образования, г. Харьков, Украина.

<https://orcid.org/0000-0002-5004-2255>

Дроздова Анастасия Геннадиевна, аспирант кафедры хирургии № 2, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина.

<https://orcid.org/0000-0002-4401-8048>

the Surgery Department № 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0002-3455-9705>

Honcharova Natalya N., MD, Associate Professor, Professor of the Surgery Department № 2, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

<http://orcid.org/0000-0001-5031-7311>

Taraban Igor A., MD, Professor of the Surgery Department № 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0002-5842-2551>

Arsenyev Oleksandr V., PhD, Associate Professor of the Pharmacokinetics Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0002-9807-0853>

Ivanova Julia V., MD, Leading Researcher, V.T. Zaytsev Institute of General and Emergency Surgery, Professor of the Surgery Department №1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0001-8773-6827>

Smetskov Dmytro A., PhD, Head of the Operative Unit of Kharkiv Regional Clinical Hospital, Associate Professor of the Department of Endoscopy and Surgery of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0002-5004-2255>

Drozдова Anastasiya G., Post-Graduate Student of the Surgery Department № 2, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0002-4401-8048>

Информация о статье

Получена 5 апреля 2019 г.

Принята в печать 18 ноября 2019 г.

Доступна на сайте 31 декабря 2019 г.

Article history

Arrived: 05 April 2019

Accepted for publication: 18 November 2019

Available online: 31 December 2019