

Факторы риска и оценка прогноза хронического панкреатита: общенациональное популяционное когортное исследование

Yen-Chih Lin¹, Chew-Teng Kor², Wei-Wen Su¹, Yu-Chun Hsu¹¹Отделение гастроэнтерологии, отделение внутренней медицины, Христианская больница Чанхуа, Чанхуа, Тайвань, Китай²Научно-исследовательский центр внутренней медицины, Христианская больница Чанхуа, Чанхуа, Тайвань, Китай**Ключевые слова:** хронический панкреатит, острый панкреатит, оценка прогноза, эндоскопическое УЗИ, рецидивирующий острый панкреатитСтатья опубликована в журнале
World J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24, No 44. P. 5034–5045.

Введение

Острый панкреатит (ОП) и хронический панкреатит (ХП) являются распространенными заболеваниями, распространенными во всем мире. Эти заболевания стали важной проблемой общественного здравоохранения во многих странах из-за высокого уровня смертности и значительного бремени, которое ложится на систему здравоохранения. ОП представляет собой воспалительное заболевание поджелудочной железы, которое считается заболеванием, завершающимся определенным исходом с частотой от 5–10 на 100 000 до 70–80 на 100 000 в западных странах, которая, по-видимому, увеличивается в последние годы [3]. В отличие от этого, ХП включает постоянно продолжающийся деструктивный, воспалительный процесс, который в конечном счете приводит к необратимому повреждению эндокринной и экзокринной функций поджелудочной железы, а последующее развитие сахарного диабета и частые госпитализации стали обременительными для здравоохранения. Прогноз ХП является неблагоприятным, а уровень смертности примерно в 2 раза выше, чем в общей популяции. Кроме того, всемирное эпидемиологическое исследование, проведенное в 1993 году, показало, что уровень заболеваемости раком поджелудочной железы в 26 раз выше у пациентов с ХП, что позволяет предположить, что риск рака поджелудочной железы значительно выше у пациентов с ХП [22].

Сформулирован консенсус в отношении того, что ОП и ХП являются континуумом болезней, а промежуточная стадия между ними — рецидивирующий ОП (РОП) [27]. В нескольких исследованиях обсуждалось естественное течение панкреатита, а также факторы риска и протекторные факторы,

которые соответственно способствуют или препятствуют переходу от ОП к РОП и ХП, хотя большинство из них были проведены в западных странах [19, 27]. К основным факторам риска развития ХП, помимо употребления алкоголя, относится курение. Более того, сообщалось, что курение ускоряет прогрессирование алкогольного ХП [23, 36]. Кроме того, недавнее исследование показало, что потребление алкоголя > 13,5 г/сутки и курение > 5,5 сигарет/сутки связаны с развитием ХП [10]. Поскольку только у небольшого процента пациентов ОП прогрессирует до ХП, и было доказано, что ХП является важным фактором риска развития протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, крайне важно прогнозировать развитие ХП у пациентов с ОП. Тем не менее, до настоящего времени в англоязычной литературе не использовались шкалы прогнозирования ХП, хотя имелись некоторые показатели для прогноза ХП и ОП [5, 34]. Поэтому в настоящем крупномасштабном популяционном когортном исследовании мы разработали и утвердили систему подсчета баллов для прогнозирования ХП с использованием данных из национальной базы данных исследований медицинского страхования (NHIRD) на Тайване.

Материалы и методы

Мы получили данные из тайваньской NHIRD. Эта база является одной из наиболее полных мировых баз данных и включает в себя все данные для оплаты медицинской помощи из национальной программы медицинского страхования, такие как демографические данные, количество случаев амбулаторного лечения, записи посещений клиники, госпитализации, стоматологические услуги, рецепты

и статус заболевания. Национальная программа медицинского страхования, которая была инициирована правительством Тайваня в марте 1995 года, охватывает более 99% всего населения или приблизительно 23 миллиона человек. Диагностические коды, используемые в NHIRD для обозначения заболеваний, основаны на Международной классификации болезней, девятой редакции, с клинической модификацией (ICD-9-CM), которая доказала свою высокую точность и достоверность [7, 8, 15]. Данные для этого исследования были выделены из полного обзора и одобрены Институциональным контрольным советом Христианской больницы Чанхуа (номер подтверждения: 171112).

Популяция исследования

В общей сложности 5971 пациент с одним или несколькими эпизодами ОП (ICD-9-CM код 577.0), зарегистрированными за период с 2000 по 2013 год, был идентифицирован в базе данных. С 1996 по 1999 год применялся четырехлетний период ретроспективного анализа для гарантирования того, что все случаи в нашей группе были вновь диагностированными, и с целью уменьшить количество ложных инцидентов. Пациенты с предыдущим диагнозом ОП в течение периода наблюдения были исключены. Пациенты с ХП до начала исследования, пациенты в возрасте < 18 или > 100 лет, пациенты с продолжительностью наблюдения < 1 года, а также пациенты с билиарным или обструктивным панкреатитом [4] (например вследствие рака поджелудочной железы и *pancreas divisum*) были также исключены, потому что состояние этих пациентов редко прогрессирует до ХП. Соответственно, 3739 пациентов с необструктивным небилиарным ОП были идентифицированы для последующего анализа. Затем мы разработали модель для прогнозирования прогрессирования до ХП в случайно выбранных двух третях этой когорты (деривационная когорта) и оценили эту модель в оставшейся одной трети этой когорты (валидационная когорта).

Результаты оценки и соответствующие переменные

Исходы и сопутствующие заболевания были определены на основе кодов ICD-9-CM. ХП был определен с использованием кодов ICD-9-CM (код ICD-9-CM 577.1).

Чтобы избежать переоценки ХП только с помощью кодирования ICD-9-CM, мы исключили всех пациентов без компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости, выполненных за 3 месяца до установления диагноза ХП.

Пациенты находились под наблюдением с момента инициальной даты (т. е. даты первого диагноза ОП) до даты, когда они вышли из программы страхования, или до конца 2013 года. Основные сопутствующие заболевания, диагностированные до инициальной даты, были определены как исходные сопутствующие заболевания на основе данных для оплаты медицинской помощи. Эти сопутствующие заболевания включали ожирение, артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет,

алкоголизм (коды, связанные с употреблением алкоголя: коды ICD-9-CM 291, 303, 305.0, 357.5, 571.0, 571.1, 571.2 и 790.3 (V11.3)), курение (коды, связанные с курением: ICD-9-CM 305.1, V15.82, 491, 492, 493 и 496) и хроническую болезнь почек. Если пациенты с ОП, включенные в наше исследование, имели кодирование, связанное с употреблением алкоголя или курением в течение периода наблюдения после первого эпизода ОП, мы считали, что они имеют привычку злоупотребления алкоголем и курения. Для оценки влияния социально-экономических факторов на развитие заболевания регистрировали ежемесячный доход и место проживания пациентов. Для количественной оценки исходных сопутствующих заболеваний был использован показатель индекса коморбидности Charlson (CCI). Также оценивалась история долгосрочного использования лекарственных препаратов, являющихся возможными факторами риска для ОП, включая статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, преднизолон, гидроклоротиазид, половые гормоны и метформин.

Статистический анализ

Демографические и клинические характеристики пациентов в исследовании обобщены в виде пропорций и средних значений \pm стандартное отклонение. Критерий хи-квадрат и критерий Стьюдента использовались для сравнения распределений дискретных и непрерывных переменных, соответственно. Риск ХП у пациентов с необструктивным небилиарным ОП оценивали с использованием модели пропорциональных рисков Cox. Переменные в модели Cox включали наличие РОП или количество эпизодов ОП, курение, употребление алкоголя, возраст, пол, все сопутствующие заболевания, показатели CCI и длительное применение лекарственных препаратов. Значимые β -коэффициенты из модели Cox с процедурой пошагового исключения были использованы для построения численной оценки риска для стратификации риска прогрессирования до ХП. Референтным для каждой переменной было значение 0, а коэффициенты для других переменных были рассчитаны путем деления на наименьший коэффициент в модели, а затем округления до ближайшего целого числа. Индивидуальные оценки присваивались путем суммирования оценок по отдельным факторам риска, и рассчитывался совокупный коэффициент заболеваемости для каждой оценки риска. Для облегчения применения в клинической практике суммарные оценки риска были классифицированы на категорию низкого риска, категорию среднего риска и категорию высокого риска на основе аналогичных величин опасности.

В пределах деривационной когорты дискриминация была оценена с использованием зависящей от времени площади под рабочей характеризующей кривой (ROC-кривой). Внутренняя валидация этой оценки риска была проведена с помощью 1000 начальных моделирований. Начальное моделирование в деривационной когорте проводилось путем выборки с заменой на 1000 итераций. Каждый

образец начальной загрузки был того же размера, что и деривационная когорта, рассчитанная оценка риска и сгенерированная область на ROC-кривой. Кроме того, мы подтвердили оценку риска извне, используя оставшуюся треть случайной выборки. Была применена модель оценки риска, и была оценена дискриминация путем анализа ROC-кривой, зависящей от времени.

Все статистические анализы были выполнены с использованием программного обеспечения SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Кэри, штат Северная Каролина, США). Двусторонние значения $P < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Характеристика исследуемой популяции

Блок-схема, изображенная на рисунке 1, описывает процесс отбора пациентов, в то время как в таблице 1 приведены характеристики пациентов исследования. В общей сложности 3739 пациентов были идентифицированы как недавно перенесшие необструктивный небилиарный ОП. Среди этих пациентов у 174 (4,65%) развился ХП в течение среднего периода наблюдения ($6,13 \pm 3,53$) года. Средний возраст на момент возникновения необструктивного небилиарного ОП составлял ($53,04 \pm 17,00$) лет. Кроме того, согласно данным для оплаты стационарной медицинской помощи, у 1094 пациентов наблюдалось более одного эпизода необструктивного небилиарного ОП, тогда как у 2645 пациентов наблюдался только один эпизод заболевания. Что касается переменных, связанных с вредными привычками, у 21,56% и 33,73% пациентов наблюдались коды, связанные с употреблением алкоголя, и коды, связанные с курением, соответственно. После случайной выборки деривационная когорта состояла из 2493 пациентов, а валидационная когорта — из 1246 пациентов, и исходные характеристики и демографические переменные были сопоставимы между обеими когортами (таблица 1). Распространенность ХП была одинаковой в деривационной и валидационной когортах: 113 (4,53%) и 61 (4,90%) соответственно (таблица 1).

Построение шкалы оценки риска для прогнозирования ХП

В таблице 2 приведены результаты многомерного анализа рисков Соx. Согласно модели Соx, 4 переменные, включая курение, возраст < 55 лет, потребление алкоголя и РОП/количество эпизодов ОП, были связаны с рисками ХП (все $P < 0,05$). Сопутствующие заболевания и история применения лекарственных препаратов, вследствие отсутствия достоверности, были исключены из окончательной модели после выполнения процедуры пошагового исключения. Оценка риска была построена, как показано в таблице 3. Две системы оценки, а именно оценка риска 1 и оценка риска 2, были разработаны отдельно на основе наличия или отсутствия РОП (пункт 5, при наличии РОП) или числа эпизодов ОП (пункт 4 для двух эпизодов, пункт 5 для трех эпизодов и пункт 7 для более, чем трех эпизодов), а также кодов, связанных с употреблением

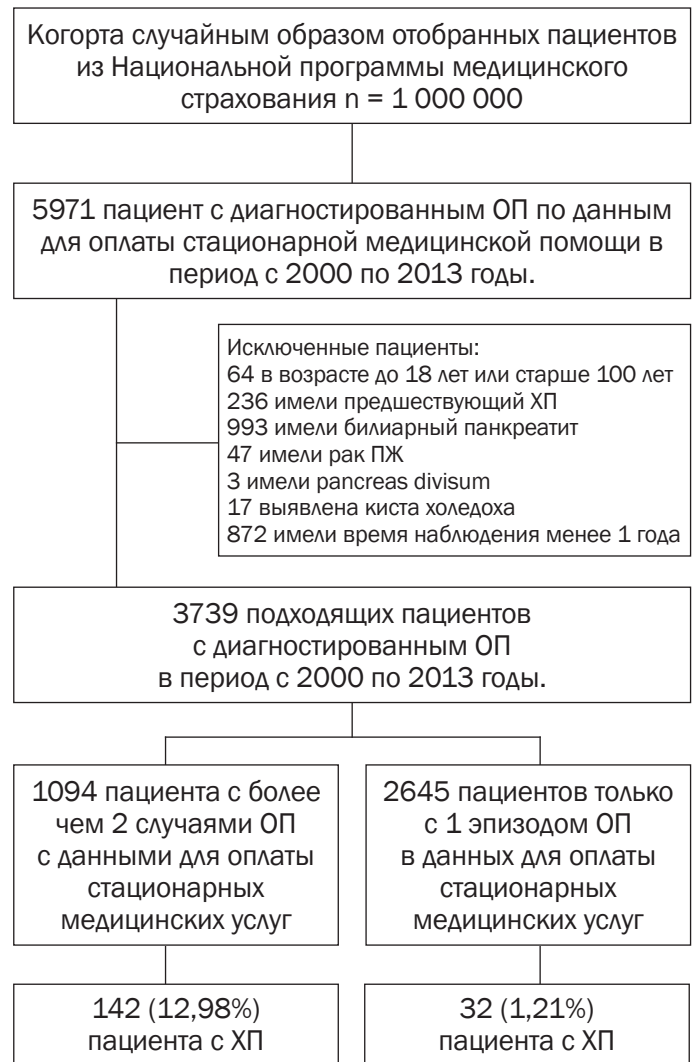


Рис. 1. Блок-схема процесса отбора пациентов

алкоголя (пункт 3), возрастом < 55 лет (пункт 2) и кодов, связанных с курением (пункт 1).

Персонализированное прогнозирование риска

Общая оценка для конкретного пациента рассчитывалась путем суммирования каждой оценки фактора риска. Оценки риска 1 и 2 варьировали между 0–11 и 0–13, соответственно (таблица 3). На рисунке 2 показана зависящая от времени ROC-кривая, оценивающая дискриминацию для прогнозирования ХП с использованием показателя риска в разные конечные точки времени. Оценка риска 1 имела различную дискриминацию для прогнозирования частоты ХП через 3 года, 5 лет и общей частоты ХП, с площадью под ROC-кривой 0,84, 0,84 и 0,79 соответственно. 95% доверительный интервал (ДИ), полученные в результате валидации 1000 начальных моделирований, составили 0,80–0,88, 0,81–0,87 и 0,75–0,83, соответственно (рис. 2А–С, сплошная линия). Оценка риска 2 также имела различную дискриминацию для прогнозирования частоты ХП через 3 года, 5 лет и общей частоты ХП, с площадью под ROC-кривой 0,85, 0,85 и 0,80 соответственно. 95% ДИ, полученные в результате валидации 1000 начальных моделирований, составили 0,81–0,89, 0,82–0,88 и 0,75–0,84 соответственно (рис. 2А–С, пунктирная линия).

Таблица 1. Демографические характеристики 3739 пациентов n (%)

	Всего	Деривационная когорта	Валидационная когорта	Значение P
Размер выборки	3739	2493	1246	
Возраст, годы	53,04±17	52,98±17,08	53,18±16,84	0,735
Пол, мужской	2400 (64,19)	1590 (63,78)	810 (65,01)	0,460
Ежемесячный доход, НТД	15423,5±13018,5	15405,6±13071,9	15459,1±12916,2	0,906
Место проживания				
Северный Тайвань	1619 (43,3)	1085 (43,52)	534 (42,86)	0,725
Центральный Тайвань	780 (20,86)	518 (20,78)	262 (21,03)	0,893
Южный Тайвань	1183 (31,64)	790 (31,69)	393 (31,54)	0,957
Восточный Тайвань и острова	157 (4,2)	100 (4,01)	57 (4,57)	0,470
CCI	2,55±2,21	2,56±2,22	2,52±2,19	0,574
Сопутствующие заболевания:				
ожирение	17 (0,45)	11 (0,44)	6 (0,48)	0,863
повышенное артериальное давление	1456 (38,94)	984 (39,47)	472 (37,88)	0,348
гиперлипидемия	1048 (28,03)	698 (28)	350 (28,09)	0,953
сахарный диабет	994 (26,58)	658 (26,39)	336 (26,97)	0,709
хроническое заболевание почек	498 (13,32)	332 (13,32)	166 (13,32)	0,996
коды, связанные с употреблением алкоголя	806 (21,56)	533 (21,38)	273(21,91)	0,710
коды, связанные с курением	1261 (33,73)	849 (34,06)	412 (33,07)	0,546
Долгосрочное применение лекарственных препаратов:				
статины	569 (15,22)	385 (15,44)	184 (14,77)	0,588
ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	472 (12,62)	327 (13,12)	145 (11,64)	0,199
преднизолон	74 (1,98)	56 (2,25)	18 (1,44)	0,097
гидрохлоротиазид	41 (1,1)	29 (1,16)	12 (0,96)	0,580
половые гормоны	180 (4,81)	129 (5,17)	51 (4,09)	0,145
метформин	434 (11,61)	290 (11,63)	144 (11,56)	0,946
Количество эпизодов РОП				
1	2645 (70,74)	1769 (70,96)	876 (70,3)	0,707
2	599 (16,02)	403 (16,17)	196 (15,73)	0,768
3	234 (6,26)	153 (6,14)	81 (6,5)	0,718
≥ 4	261 (6,98)	168 (6,74)	93 (7,46)	0,452
Исходы				
ХП	174 (4,65)	113 (4,53)	61 (4,90)	0,619
Продолжительность наблюдения, годы	6,13±3,53	6,12±3,52	6,17±3,57	0,685

НТД — новый тайванский доллар.

Стратификация риска

По мере увеличения оценки риска, заболеваемость, а также риск ХП увеличивались. На основании сходных величин опасности оценка (шкала) 1 от 0 до 5 была классифицирована как категория низкого риска, оценка 1 от 6 до 7 была классифицирована как категория с умеренным риском, а оценка 1 > 7 была классифицирована как категория высокого риска. На рисунке 3 представлены показатели

заболеваемости ХП по категории риска. Как показано на рисунке 3А, показатели заболеваемости ХП с использованием показателя риска 1 составили 1,27, 7,89 и 31,37 на 1000 человеко-лет для категорий низкого, среднего и высокого риска соответственно. Риски ХП составляли 6,14 (3,05, 12,35) и 23,93 (13,4, 42,73) для категорий умеренного и высокого риска, соответственно (рис. 4).

Таблиця 2. Скорректированные отношения рисков и 95% ДИ для ХП, связанного с РОП, курением, сопутствующими заболеваниями и применением лекарственных препаратов

	Скорректированное ОР – полная модель (95% ДИ)	Значение P	Скорректированное ОР – модель пошагового исключения (95% ДИ)	Значение P	Скорректированное ОР – модель пошагового исключения + эпизод (95% ДИ)	Значение P
Коды, связанные с курением	1,57 (1,07, 2,32)	0,022	1,53 (1,04, 2,25)	0,029	1,48 (1,01, 2,17)	0,047
РОП	8,96 (5,37, 14,93)	< 0,001	8,65 (5,2, 14,38)	< 0,001		
1 эпизод					1	
2 эпизода					5,03 (2,75, 9,22)	< 0,001
3 эпизода					8,47 (4,36, 16,45)	< 0,001
> 3 эпизодов					15,64 (8,91, 27,47)	< 0,001
Регион проживания						
Северный Тайвань	1					
Центральный Тайвань	0,53 (0,28, 0,99)	0,047				
Южный Тайвань	1,45 (0,94, 2,23)	0,090				
Восточный Тайвань и острова	1,2 (0,57, 2,53)	0,626				
Возрастная категория, лет						
Возраст < 55	2,67 (1,35, 5,29)	0,005	2,43 (1,31, 4,49)	0,005	2,04 (1,06, 3,93)	0,033
Возраст ≥ 55	1		1		1	
Пол: мужской	1,31 (0,72, 2,41)	0,381				
Доход	1,1 (0,86, 1,41)	0,440				
ССІ	0,96 (0,84, 1,1)	0,576				
Повышенное артериальное давление	1,14 (0,7, 1,84)	0,601				
Гиперлипидемия	0,82 (0,5, 1,35)	0,435				
Сахарный диабет	0,73 (0,39, 1,35)	0,314				
Хроническое заболевание почек	1,64 (0,79, 3,39)	0,181				
Коды, связанные с потреблением алкоголя	3,06 (1,83, 5,12)	< 0,001	3,10 (1,96, 4,92)	< 0,001	2,66 (1,66, 4,25)	< 0,001
Статины	0,97 (0,43, 2,16)	0,937				
Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента	1,05 (0,42, 2,63)	0,922				
Преднизолон	1,28 (0,28, 5,85)	0,751				
Половые гормоны	1,64 (0,52, 5,2)	0,398				
Метформин	2,09 (0,83, 5,29)	1,120				

ОР – отношение рисков

Аналогічним образом, значення 0–5, 6–7 і 8–13 в оцінці (шкалі) ризику 2 (яка включає в себе кількість епізодів ОП) ймовірність ХП була класифікована як категорії низького, середнього і високого ризику, відповідно. Показателі захворюваності ХП становили 1,30, 9,26 і 32,22 на 1000 чоловіко-лет для категорій низького, середнього і високого ризику, відповідно (рис. 3В). Ризики ХП становили 7,08 (3,54, 14,14) і 24,15 (13,76, 42,38) для категорій умереного і високого ризику відповідно (рис. 4).

Валідаційна когорта

Валідація використовувалась для перевірки оцінки ризику. Оцінки ризику були розраховані для кожного пацієнта в валідації, і вони були успішно класифіковані як категорії низького, середнього і високого ризику згідно стратифікації оцінок в дериваційній когорті. По мірі того, як вірталася категорія ризику, вірталася і частота захворюваності, а також підвищався ризик ХП (рис. 3 і 4). Площади під ROC-кривою в оцінці ризику через 1, 3 роки і 5 років і загальної частоті становили 0,81, 0,83 і 0,82 відповідно. 95% ДІ, отримані в результаті повторної вибірки 1000 початкових моделювань, становили 0,76–0,86, 0,79–0,87 і 0,78–0,87 відповідно (рис. 3D-F, сплошна лінія). В оцінці ризику 2 площі під ROC-кривою в оцінці ризику через 1, 3 роки і 5 років і загальної частоті становили 0,82, 0,84 і 0,83 відповідно. 95% ДІ становили 0,77–0,87, 0,80–0,88 і 0,78–0,87 відповідно (рис. 3D-F, пунктирна лінія). Цей результат продемонстрував, що оцінка ризику мала схожі показателі між дериваційною і валідаційною когортами.

Обсуждение

В цьому дослідженні ми визначили РОП, вживання алкоголю, вік початку < 55 років і куріння як 4 основних фактора ризику для розвитку ХП в течение середнього періоду спостереження (6,13±3,53) роки у дорослих пацієнтів з епізодами небилиарного неструктивного ОП. Наскільки нам відомо, це перше популяційне крупномасштабне когортне дослідження, присвячене вивченню факторів ризику розвитку ХП в етнічній групі китайців [12, 32]. Крім того, ми розробили першу модель оцінки прогнозу для ХП, яка проста і полезна в клінічній практиці (таблиця 3).

Естествене течення РОП все ще знаходиться в стадії обговорення, а частота прогресування ОП до ХП варіює з середнім інтервалом 3,5–5,5 років і залежить від етіології панкреатиту [11, 17, 19, 24, 28]. В нашому популяційному когортному дослідженні частота прогресування ОП до ХП становила 4,65% в течение середнього періоду спостереження (6,13±3,53) роки (таблиця 1). Ця частота аналогічна тій, про яку повідомлялось в проспективному дослідженні, проведеному в Німеччині, причому частота прогресування ОП до ХП відзначалась приблизно у 4% всіх пацієнтів в течение 20-річного періоду [19]. В нашій когорті у 12,8% (142/1094) пацієнтів з РОП (необструктивна небилиарна етіологія) в течение періоду

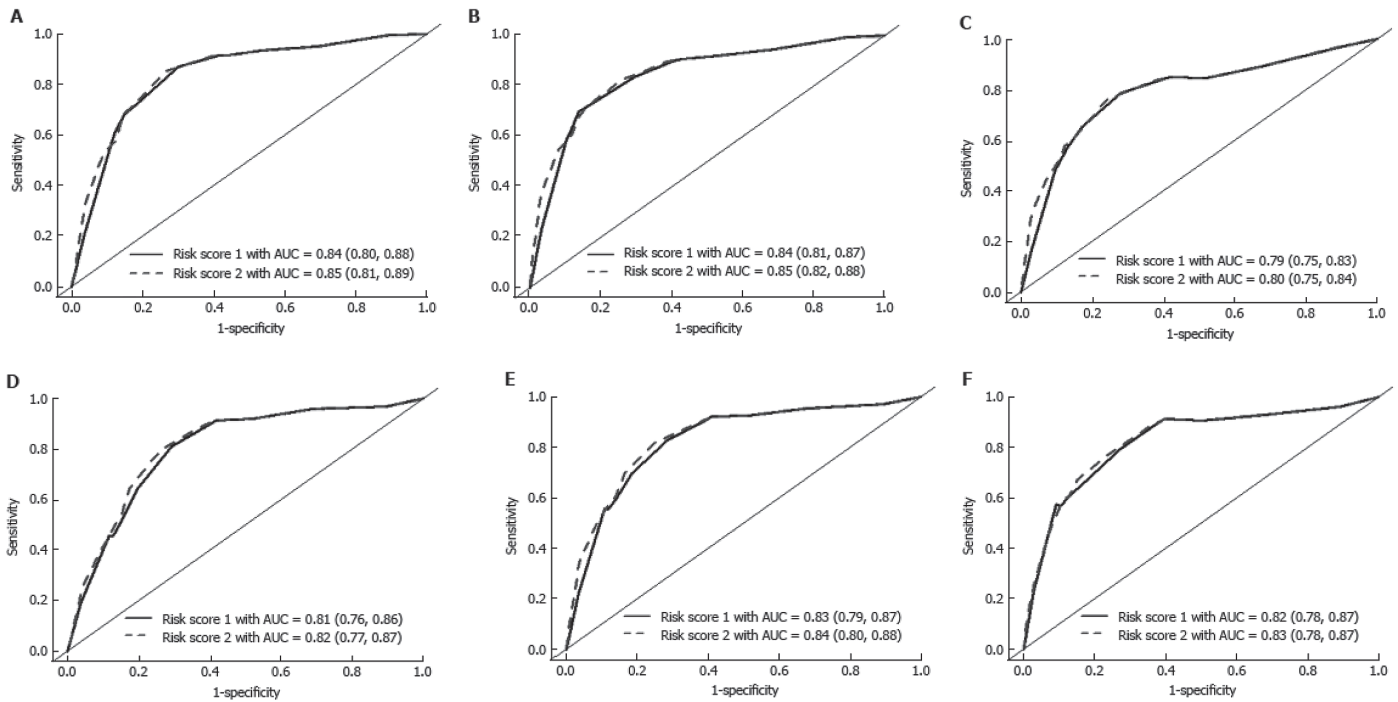
Таблиця 3. Оцінка ризику для прогресування до ХП після ОП

	Коефіцієнт моделі	Пункт фактора ризику¹
Оцінка ризику 1		
Коди, пов'язані з курінням	0,43	1
Вік на момент розвитку ОП < 55 років	0,89	2
Коди, пов'язані з вживанням алкоголю	1,13	3
РОП (присутствує або ні)	2,16	5
Оцінка ризику 2		
Коди, пов'язані з курінням	0,39	1
Вік на момент розвитку ОП < 55 років	0,71	2
Коди, пов'язані з вживанням алкоголю	0,98	3
Кількість рецидивів ОП		
2 епізоди	1,62	4
3 епізоди	2,14	5
> 3 епізодів	2,75	7
	Всього	13

¹ Оцінка ризику була розрахована шляхом ділення кожного коефіцієнта моделі на найменший коефіцієнт в моделі і округлення до цілого числа.

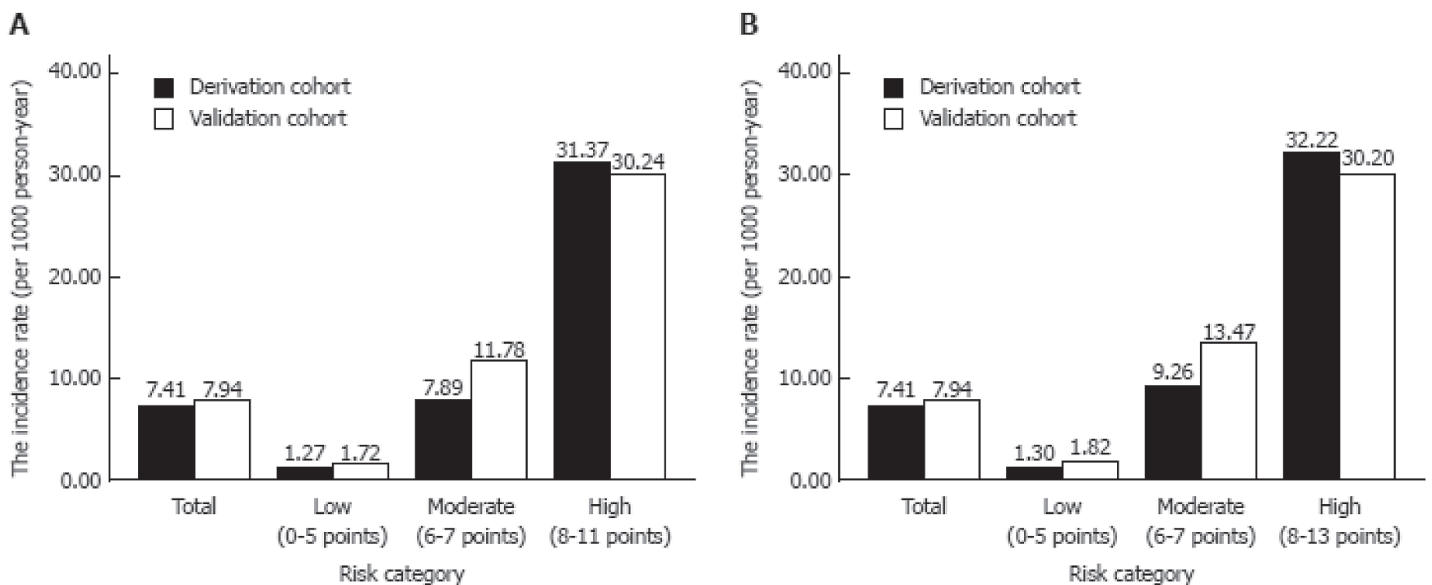
спостереження розвився ХП, тоді як тільки у 1,2% (32/2645) пацієнтів (необструктивна небилиарна етіологія) розвився ХП в течение періоду спостереження тільки після одного епізоду ОП (рис. 1). В метааналізі, проведеному в 2015 році S. J. Sankaran et al. [27], у 10% пацієнтів з одним епізодом ОП і у 36% пацієнтів з РОП розвився ХП, незалежно від етіології. В нашому дослідженні частота ХП була набагато вище серед пацієнтів, переживших другий приступ ОП, ніж серед пацієнтів після одного епізоду ОП (ОР: 8,65; 95% ДІ: 5,2–13,38; P < 0,001), що збігається з небагатьма дослідженнями у європейців [19, 27].

Наш багатомірний аналіз показав, що ризик прогресування до ХП був вище серед пацієнтів з РОП, осіб, вживаючих алкоголь, курячих і більш молодих пацієнтів з віком розвитку ОП < 55 років, що оцінювалось з використанням кодів, пов'язаних з вживанням алкоголю, і кодів, пов'язаних з курінням, в якості суррогатів встановлення вживання алкоголю і звички до куріння, відповідно. В останнє час більшість лікарів визнали, що куріння [23, 37] також є важливим фактором ризику розвитку ХП поряд з РОП [11, 19, 27] і вживанням



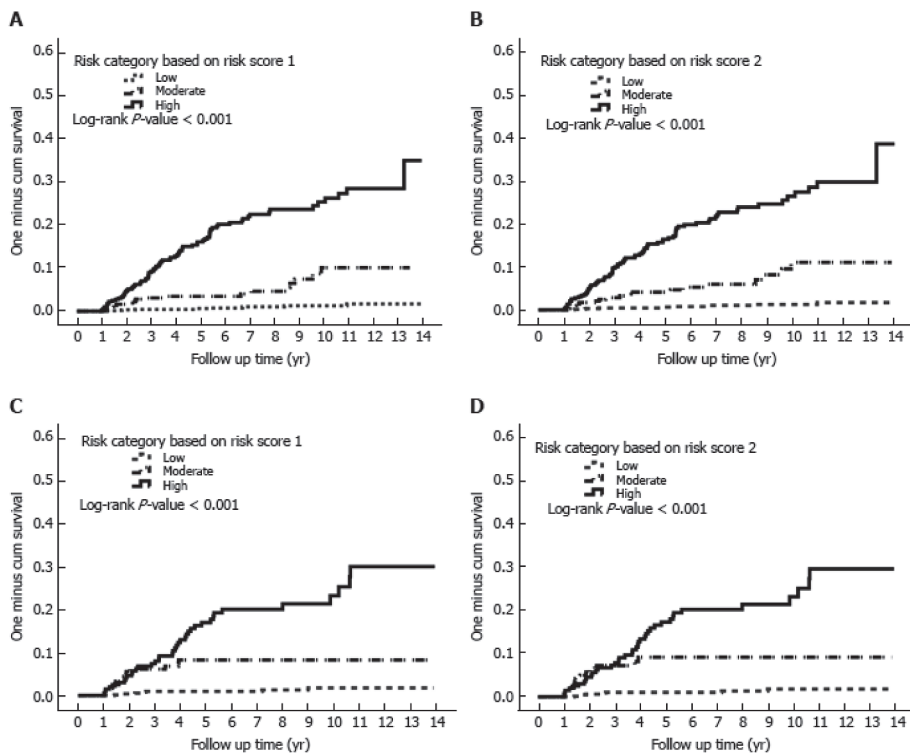
Примечание: sensitivity – чутливість; 1-specificity – 1-специфічність; risk score 1 with AUC – оцінка ризику 1 с AUC (площадью по кривой).

Рис. 2. Площадь під кривою і 95% ДІ в різні кінцеві точки часу для оцінки ризику в дериваційній і валідаційній когортах. Дані представлені в формі площі під кривою (95% ДІ). А: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування захворюваності ХП через 3 роки в дериваційній когорті. В: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування захворюваності ХП через 5 років в дериваційній когорті. С: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування загальної захворюваності ХП в дериваційній когорті. D: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування захворюваності ХП через 3 роки в валідаційній когорті. E: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування захворюваності ХП через 5 років в валідаційній когорті. F: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування загальної захворюваності ХП в валідаційній когорті. AUC: площа під кривою; ROC: робоча характеристизуюча крива.



Примечание: the incidence rate (per 1000 person-year) – частота (на 1000 пацієнто-лет); derivation cohort – дериваційна когорта; validation cohort – валідаційна когорта; total – всього; low – низький; moderate – умерений; high – високий; points – балов; risk category – категорія ризику.

Рис. 3. Уровні ризику і пов'язані з ними рівні захворюваності ХП в дериваційній і валідаційній когортах. А: Категорії ризику і пов'язані з ними рівні захворюваності ХП в дериваційній і валідаційній когортах, оцінка ризику 1. В: Категорії ризику і пов'язані з ними рівні захворюваності ХП в дериваційній і валідаційній когортах, оцінка ризику 2.



Примечание: one minus cum survival — кривая Kaplan — Meier; risk category based on risk score — категория риска на основании оценки риска; low — низкий; moderate — умеренный; high — высокий; log-rank P-value — лог-ранговое значение P; follow-up time — период наблюдения (годы).

Рис. 4. Кривая Kaplan — Meier заболеваемости ХП для категории риска в деривационной и валидационной когортах. А: Кривая Kaplan — Meier для ХП для категории риска, основанная на оценке риска 1 в деривационной когорте. В: Кривая Kaplan — Meier для ХП для категории риска, основанная на оценке риска 2 в деривационной когорте. С: Кривая Kaplan — Meier для ХП для категории риска, основанная на оценке риска 1 в валидационной когорте. D: Кривая Kaplan — Meier для ХП для категории риска, основанная на оценке риска 2 в валидационной когорте.

алкоголя [13, 25]. В нашем популяционном когортном исследовании многомерный анализ подтвердил, что в дополнение к потреблению алкоголя и РОП, курение являлось независимым фактором риска ХП у этнического населения Китая (ОР: 1,53; 95% ДИ: 1,04–2,25; P = 0,029).

Пациентам с РОП была присвоена самая высокая оценка риска в нашей модели прогнозирования (таблица 3). Пациенты с РОП в нашей когорте могут представлять восприимчивую популяцию, имеющую мутации генов или неблагоприятные аллели генов *PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1*, *CTRC* и *CASR*, что делает их более чувствительными к факторам окружающей среды, таким как воздействие алкоголя или курение [2, 6, 14, 17, 25, 33, 35]. V. Keim [17] сообщил, что взаимодействие между экологическими и генетическими факторами (то есть N34S + алкоголь или PRSS1 + курение) еще более увеличивает вероятность развития ХП. Кроме того, A. V. Polonikov et al. [25] показали, что курильщики с генотипом -408CC имеют повышенный риск развития ОП (отношение шансов (ОШ): 2,07), в то время как у некурящих отсутствует риск

заболевания. Генетические факторы риска не являются редкими среди пациентов с ХП, и примерно у 25% из них они проявляются [17]. Мы выдвинули гипотезу, что у части пациентов с РОП имеются некоторые генетические нарушения, и взаимодействие между генетическими факторами и внешними факторами (алкоголь, курение) способствует прогрессированию до ХП. Таким образом, несмотря на то, что большинство пациентов с генетическими факторами риска демонстрируют очень медленное прогрессирование естественного течения заболевания и всегда имеют РОП в молодости [17], такие факторы окружающей среды, как курение, могут запускать или ускорять развитие ХП на фоне генетических нарушений.

В данном исследовании мы обнаружили, что возраст развития ОП < 55 лет является одним из факторов риска развития ХП. В перекрестном исследовании было установлено, что более молодой возраст (ОШ: 0,80; ДИ 95%: 0,68–0,94) независимо связан с повышенным риском развития рецидивирующего панкреатита [1]. Другими словами, это исследование показало, что старший возраст является защитным фактором от рецидива. В проспективном исследовании с 30-летним наблюдением, проведенном по датским реестрам, было отмечено, что риск прогрессирования до ХП

снижался с увеличением возраста — каждый год риск уменьшался на 2% [20], т. е. возраст развития ОП является важной позицией при оценке возможности развития ХП. P. Lauer et al. [20] опубликовали статью в журнале «Gastroenterology», в которой было показано, что у пациентов с ранним и поздним идиопатическим ХП средний возраст начала возникновения симптомов составляет 19 и 56 лет, соответственно, в то время как у большинства пациентов с алкогольным ХП средний возраст развития болезни составлял 43,9 года; это позволяет предположить, что у большинства пациентов с необструктивным небилиарным ХП заболевание начинается в среднем возрасте. Результат этого исследования согласуется с нашими выводами о том, что возраст наступления < 55 лет является одним из факторов риска развития ХП.

В общем, ХП представляет собой постоянный деструктивный воспалительный процесс, который в конечном счете приводит к необратимому нарушению эндокринной и экзокринной функций поджелудочной железы. Напротив, ранний ХП — это заболевание, определение которого сформулировано

в 2009 году, его течение можно изменить при адекватном вмешательстве [38]. Используя нашу модель оценки прогноза для ХП, мы смогли разделить наших пациентов на различные категории и организовать дальнейшие обследования, такие как функциональное тестирование поджелудочной железы или эндоскопическое ультразвуковое исследование после ОП для категории высокого риска (уровень заболеваемости около 31 на 1000 человеко-лет на основе нашего исследования) для выявления ХП [16] как можно раньше и определения оптимального периода наблюдения для пациентов с ОП с небилиарной необструктивной этиологией.

Ограничения исследования

Во-первых, определение заболевания основывалось на кодах ICD-9-СМ, присвоенных NHIRD [9, 26]. Тем не менее, данные NHIRD относительно диагноза ОП и других сопутствующих заболеваний были использованы в соответствующих исследованиях ОП и доказали свою надежность [18, 21, 29–31]. Кроме того, для установления диагноза ОП мы включали только госпитализированных пациентов с диагнозом ОП и исключили всех амбулаторных пациентов и пациентов с предшествующим ХП, билиарным панкреатитом и обструктивным панкреатитом, чтобы избежать переоценки случаев ОП. Чтобы обеспечить объективность диагноза ХП, пациенты с ХП, включенные в наше исследование, также должны были пройти исследования визуализации, такие как динамическая КТ брюшной полости или МРТ брюшной полости в период 3 месяца до установления диагноза ХП. Другими словами, в нашем исследовании диагноз ХП не только зависел от кодирования ICD-9-СМ, но также был подтвержден с помощью КТ или МРТ-исследования.

Во-вторых, курение и употребление алкоголя основывались на кодах ICD-9-СМ, которые могли недооценивать фактическую распространенность курения и употребления алкоголя. Тем не менее, распространенность употребления алкоголя и курения в нашем исследовании очень близки к тому, о котором сообщалось в другом национальном популяционном исследовании на Тайване, в котором также использовались коды, связанные с употреблением алкоголя, и коды, связанные с курением, соответственно [31]. Учитывая, что целью нашего

исследования являлось изучение вредных привычек пациентов и количества эпизодов ОП для развития ХП, информация, полученная на основе кодов ICD-9-СМ, была достаточной для нашей цели. Кроме того, поскольку мы использовали консервативные статистические методы для анализа данных, влияние потребления алкоголя и курения можно было только недооценивать, а не переоценивать. В-третьих, из-за потенциальной систематической ошибки результаты, полученные в ретроспективном когортном исследовании, как правило, имеют более низкое статистическое качество, чем результаты проспективных исследований. В-четвертых, поскольку вначале мы исключили пациентов с билиарным и обструктивным панкреатитом, разработанная нами оценка не может быть применена у пациентов с билиарным или обструктивным панкреатитом. Однако, чтобы оценить достоверность наших результатов, мы включили пациентов с билиарным и обструктивным панкреатитом в анализ чувствительности.

Результаты анализа чувствительности согласуются с результатами нашего первичного анализа, что указывает на надежность результатов нашего исследования.

В заключение, в нашем крупном популяционном когортном исследовании на Тайване было установлено, что наличие РОП, употребление алкоголя, возраст развития заболевания < 55 лет и курение являются важными факторами риска развития ХП. Используя эти параметры, мы разработали простую модель оценки прогноза для ХП, которая может быть легко применена у пациентов с небилиарным необструктивным ОП (большинство из них могут относиться к «токсическому метаболическому» или «идиопатическому панкреатиту» согласно классификации TIGAR-O). Если не будут определены более надежные биомаркеры для ХП, мы полагаем, что эта модель прогностических оценок может помочь врачам с точки зрения принятия решений, раннего выявления ХП и, что наиболее важно, предотвратить обратному развитию ранний ХП и предотвратить развитие протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Перевод канд. мед. наук Л. А. Ярошенко
Редактирование проф. Н. Б. Губергриц

Литература:

1. Ahmed Ali U., Issa Y., Hagenaars J. C., Bakker O. J., van Goor H., Nieuwenhuijs V. B., Bollen T. L., van Ramshorst B., Witteman B. J., Brink M. A., Schaapherder A. F., Dejong C. H., Spanier B. W., Heisterkamp J., van der Harst E., van Eijck C. H., Besselink M. G., Gooszen H. G., van Santvoort H. C., Boermeester M. A., Dutch Pancreatitis Study Group. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 14. P. 738–746.
2. Alexandre M., Pandol S. J., Gorelick F. S., Thrower E. C. The emerging role of smoking in the development of pancreatitis. *Pancreatology.* 2011. Vol. 11. P. 469–474.
3. Banks P. A. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2002. Vol. 56. P. S226–230.
4. Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C., Gooszen H. G., Johnson C. D., Sarr M. G., Tsiotos G. G., Vege S. S., Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013. Vol. 62. P. 102–111.

5. Beyer G., Mahajan U. M., Budde C., Bulla T. J., Kohlmann T., Kuhlmann L., Schütte K., Aghdassi A. A., Weber E., Weiss F. U., Drewes A. M., Olesen S. S., Lerch M. M., Mayerle J. Development and validation of a chronic pancreatitis prognosis score in 2 independent cohorts. *Gastroenterology*. 2017. Vol. 153. P. 1544–1554.e2.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses — United States, 2000–2004. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2008. Vol. 57. P. 1226–1228.
7. Cheng C. L., Kao Y. H., Lin S. J., Lee C. H., Lai M. L. Validation of the National Health Insurance Research Database with ischemic stroke cases in Taiwan. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2011. Vol. 20. P. 236–242.
8. Cheng C. L., Lee C. H., Chen P. S., Li Y. H., Lin S. J., Yang Y. H. Validation of acute myocardial infarction cases in the national health insurance research database in Taiwan. *J. Epidemiol*. 2014. Vol. 24. P. 500–507.
9. Deyo R. A., Cherkin D. C., Ciol M. A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J. Clin. Epidemiol*. 1992. Vol. 45. P. 613–619.
10. Di Leo M., Leandro G., Singh S. K., Mariani A., Bianco M., Zuppardo R. A., Goni E., Rogger T. M., Di Mario F., Guslandi M., De Cobelli F., Del Maschio A., Testoni P. A., Cavestro G. M. Low alcohol and cigarette use is associated to the risk of developing chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2017. Vol. 46. P. 225–229.
11. Etemad B., Whitcomb D. C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001. Vol. 120. P. 682–707.
12. Garg P. K. Chronic pancreatitis in India and Asia. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2012. Vol. 14. P. 118–124.
13. Hartwig W., Werner J., Ryschich E., Mayer H., Schmidt J., Gebhard M. M., Herfarth C., Klar E. Cigarette smoke enhances ethanol-induced pancreatic injury. *Pancreas*. 2000. Vol. 21. P. 272–278.
14. Henfling P. A., Lowry L. W. Nursing shortage. Catalyst for administrative/educational partnership. *J. Nurs. Staff Dev*. 1990. Vol. 6. P. 121–125.
15. Hsu T. W., Liu J. S., Hung S. C., Kuo K. L., Chang Y. K., Chen Y. C., Hsu C. C., Tarng D. C. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA Intern Med*. 2014. Vol. 174. P. 347–354.
16. Ito T., Ishiguro H., Ohara H., Kamisawa T., Sakagami J., Sata N., Takeyama Y., Hirota M., Miyakawa H., Igarashi H., Lee L., Fujiyama T., Hijioka M., Ueda K., Tachibana Y., Sogame Y., Yasuda H., Kato R., Kataoka K., Shiratori K., Sugiyama M., Okazaki K., Kawa S., Tando Y., Kinoshita Y., Watanabe M., Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 51. P. 85–92.
17. Keim V. Role of genetic disorders in acute recurrent pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2008. Vol. 14. P. 1011–1015.
18. Lai S. W., Muo C. H., Liao K. F., Sung F. C., Chen P. C. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on antidiabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am. J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 106. P. 1697–1704.
19. Lankisch P. G., Breuer N., Bruns A., Weber-Dany B., Lowenfels A. B., Maisonneuve P. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am. J. Gastroenterol*. 2009. Vol. 104. P. 2797–2805; quiz 2806.
20. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L., Clain J. E., Bakken L. J., DiMagno E. P. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994. Vol. 107. P. 1481–1487.
21. Lin H. Y., Lai J. I., Lai Y. C., Lin P. C., Chang S. C., Tang G. J. Acute renal failure in severe pancreatitis: a population-based study. *Ups. J. Med. Sci*. 2011. Vol. 116. P. 155–159.
22. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Cavallini G., Ammann R. W., Lankisch P. G., Andersen J. R., Dimagno E. P., Andren-Sandberg A., Domellof L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N. Engl. J. Med*. 1993. Vol. 328. P. 1433–1437.
23. Maisonneuve P., Lowenfels A. B., Mullhaupt B., Cavallini G., Lankisch P. G., Andersen J. R., Dimagno E. P., Andren-Sandberg A., Domellof L., Frulloni L., Ammann R. W. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2005. Vol. 54. P. 510–514.
24. Nejgaard C., Becker U., Matzen P., Andersen J. R., Holst C., Bendtsen F. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. *Pancreas*. 2011. Vol. 40. P. 1195–1200.
25. Polonikov A. V., Samgina T. A., Nazarenko P. M., Bushueva O. Y., Ivanov V. P. Alcohol consumption and cigarette smoking are important modifiers of the association between acute pancreatitis and the PRSS1-PRSS2 locus in men. *Pancreas*. 2017. Vol. 46. P. 230–236.
26. Quan H., Parsons G. A., Ghali W. A. Validity of information on comorbidity derived from ICD-9-CCM administrative data. *Med. Care*. 2002. Vol. 40. P. 675–685.
27. Sankaran S. J., Xiao A. Y., Wu L. M., Windsor J. A., Forsmark C. E., Petrov M. S. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149. P. 1490–1500.e1.
28. Sekimoto M., Takada T., Kawarada Y., Hirata K., Mayumi T., Yoshida M., Hirota M., Kimura Y., Takeida K., Isaji S., Koizumi M., Otsuki M., Matsuno S., JPN. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J. Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006. Vol. 13. P. 10–24.
29. Shen H. N., Lu C. L. Incidence, resource use, and outcome of acute based study in Taiwan. *Pancreas*. 2011. Vol. 40. P. 10–15.
30. Shen H. N., Lu C. L., Li C. Y. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through

- 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas*. 2012. Vol. 41. P. 696–702.
31. Shen H. N., Yang C. C., Chang Y. H., Lu C. L., Li C. Y. Risk of diabetes mellitus after first-attack acute pancreatitis: a national population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 110. P. 1698–1706.
 32. Wang L. W., Li Z. S., Li S. D., Jin Z. D., Zou D. W., Chen F. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas*. 2009. Vol. 38. P. 248–254.
 33. Wang W., Sun X. T., Weng X. L., Zhou D. Z., Sun C., Xia T., Hu L. H., Lai X. W., Ye B., Liu M. Y., Jiang F., Gao J., Bo L. M., Liu Y., Liao Z., Li Z. S. Comprehensive screening for PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC and CLDN2 gene mutations in Chinese paediatric patients with idiopathic chronic pancreatitis: a cohort study. *BMJ Open* 2013. Vol. 3. P. e003150.
 34. Whitlock T. L., Tignor A., Webster E. M., Repas K., Conwell D., Banks P. A., Wu B. U. A scoring system to predict readmission of patients with acute pancreatitis to the hospital within thirty days of discharge. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9. P. 175–180; quiz e18.
 35. Wittel U. A., Singh A. P., Henley B. J., Andrianifahana M., Akhter M. P., Cullen D. M., Batra S. K. Cigarette smoke-induced differential expression of the genes involved in exocrine function of the rat pancreas. *Pancreas*. 2006. Vol. 33. P. 364–370.
 36. Yadav D., Hawes R. H., Brand R. E., Anderson M. A., Money M. E., Banks P. A., Bishop M. D., Baillie J., Sherman S., DiSario J., Burton F. R., Gardner T. B., Amann S. T., Gelrud A., Lawrence C., Elinoff B., Greer J. B., O'Connell M., Barmada M. M., Slivka A., Whitcomb D. C., North American Pancreatic Study Group. Alcohol consumption, cigarette. *Intern. Med.* 2009. Vol. 169. P. 1035–1045.
 37. Yadav D., Slivka A., Sherman S., Hawes R. H., Anderson M. A., Burton F. R., Brand R. E., Lewis M. D., Gardner T. B., Gelrud A., Disario J., Amann S. T., Baillie J., Lawrence C., O'Connell M., Lowenfels A. B., Banks P. A., Whitcomb D. C. Smoking is underrecognized as a risk factor for chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2010. Vol. 10. P. 713–719.
 38. Yamabe A., Irisawa A., Shibukawa G., Sato A., Fujisawa M., Arakawa N., Yoshida Y., Abe Y., Igarashi R., Maki T., Yamamoto S. Early diagnosis of chronic pancreatitis: understanding the factors associated with the development of chronic pancreatitis. *Fukushima J. Med. Sci.* 2017. Vol. 63. P. 1–7.

УДК 616.37-002.2-035.2-036:303.446.34

doi: 10.33149/vkp.2020.01.03

RU Факторы риска и оценка прогноза хронического панкреатита: общенациональное популяционное когортное исследование

Yen-Chih Lin¹, Chew-Teng Kor², Wei-Wen Su¹, Yu-Chun Hsu¹

¹Отделение гастроэнтерологии, отделение внутренней медицины, Христианская больница Чанхуа, Чанхуа, Тайвань, Китай

²Научно-исследовательский центр внутренней медицины, Христианская больница Чанхуа, Чанхуа, Тайвань, Китай

Статья опубликована в журнале *World J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 24, No 44. P. 5034–5045.

Ключевые слова: хронический панкреатит, острый панкреатит, оценка прогноза, эндоскопическое УЗИ, рецидивирующий острый панкреатит

Цель

Изучить факторы риска развития хронического панкреатита (ХП) у пациентов с острым панкреатитом (ОП) и разработать прогностическую шкалу для ХП.

Методы

Используя национальную базу данных исследований медицинского страхования на Тайване, мы получили обширные популяционные данные о 5971 пациенте с диагнозом ОП с 2000 по 2013 годы, соответствующем критериям включения в исследование. После исключения пациентов с обструктивным и билиарным панкреатитом, а также пациентов с периодом наблюдения

менее чем 1 год, мы провели многомерный анализ с использованием данных 3739 пациентов для выявления факторов риска ХП, а затем разработали систему подсчета баллов, которая могла бы прогнозировать развитие ХП у пациентов с ОП. Кроме того, мы оценили нашу систему оценки, используя валидационную когорту.

Результаты

Среди пациентов с рецидивирующим ОП (РОП) у 142 (12,98%) пациентов развился ХП. С другой стороны, среди пациентов только с одним эпизодом ОП ХП развился у 32 (1,21%) больных. Многофакторный анализ выявил, что наличие РОП, алкоголизм, курение и возраст < 55 лет являлись 4 важными факторами риска ХП. Мы разработали систему оценки (оценка риска 1 и оценка риска 2) из деривационной когорты, классифицируя пациентов по категориям низкого, среднего и высокого риска на основе сходных величин риска, и проверили эффективность с использованием другой валидационной когорты. С использованием модели оценки прогноза, площадь под кривой (AUC) (95% доверительный интервал (ДИ)) при прогнозировании 5-летней частоты ХП в оценке риска 1 (без количества эпизодов ОП) составила 0,83 (0,79, 0,87), тогда как AUC (95% ДИ) в оценке риска 2 (включая количество эпизодов ОП) составила 0,84 (0,80, 0,88). Этот результат продемонстрировал, что показатель риска 2 имеет несколько лучшую прогностическую эффективность, чем показатель риска 1. Однако оба показателя имели сходные оценочные данные в деривационной и валидационной когортах.

Заключение

В ходе исследования мы определили факторы риска ХП и разработали модель оценки прогноза ХП.

Основной совет

В этом большом общенациональном популяционном когортном исследовании мы пришли к выводу, что наличие рецидивирующего ОП, а также потребление алкоголя, возраст начала заболевания и курение являются 4 важными факторами риска развития ХП. Мы разработали новую модель оценки прогноза для ХП с отличной дискриминацией и успешно проверили эту модель в нашем исследовании. Используя эту систему оценки, врач может легко предсказать исход у пациента с эпизодом ОП и организовать дальнейшее обследование, такое как функциональное тестирование поджелудочной железы или эндоскопическое ультразвуковое исследование, для максимально ранней диагностики ХП (по данным нашего исследования уровень заболеваемости — около 31 на 1000 человеко-лет в группе высокого риска), поскольку ХП является важным фактором риска рака поджелудочной железы.

УДК 616.37-002.2-035.2-036:303.446.34

doi: 10.33149/vkr.2020.01.03

UA **Фактори ризику і оцінка прогнозу хронічного панкреатиту: загальнонаціональне популяційне когортне дослідження**

Yen-Chih Lin¹, Chew-Teng Kor², Wei-Wen Su¹, Yu-Chun Hsu¹

¹Відділення гастроентерології, відділення внутрішньої медицини, Християнська лікарня Чанхуа, Чанхуа, Тайвань, Китай

²Науково-дослідний центр внутрішньої медицини, Християнська лікарня Чанхуа, Чанхуа, Тайвань, Китай

Стаття опублікована у журналі *World J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 24, No 44. P. 5034–5045.

Ключові слова: хронічний панкреатит, гострий панкреатит, оцінка прогнозу, ендоскопічне УЗД, рецидивний гострий панкреатит

Мета

Вивчити фактори ризику розвитку хронічного панкреатиту (ХП) у пацієнтів із гострим панкреатитом (ГП) і розробити прогностичну шкалу для ХП.

Методи

Використовуючи національну базу даних досліджень медичного страхування на Тайвані, ми отримали великі популяційні дані про 5971 пацієнта із діагнозом ГП з 2000 по 2013 роки, який відповідає критеріям включення в дослідження. Після виключення пацієнтів із обструктивним і біліарним панкреатитом, а також пацієнтів з періодом спостереження менш 1 року, ми провели багатовимірний аналіз з використанням даних 3739 пацієнтів для виявлення факторів ризику ХП, а потім розробили систему підрахунку балів, яка могла б прогнозувати розвиток ХП у пацієнтів із ГП. Крім того, ми оцінили нашу систему оцінки, використовуючи валідаційну когорту.

Результати

Серед пацієнтів із рецидивним ГП (РГП) у 142 (12,98%) пацієнтів розвинувся ХП. З іншого боку, серед пацієнтів тільки з одним епізодом ГП ХП розвинувся у 32 (1,21%) хворих. Багатофакторний аналіз виявив, що наявність РГП, алкоголізм, куріння і вік < 55 років були 4 важливими факторами ризику ХП. Ми розробили систему оцінки (оцінка ризику 1 і оцінка ризику 2) із дериваційної когорти, класифікуючи пацієнтів за категоріями низького, середнього і високого ризику на основі подібних величин ризику, і перевірили ефективність з використанням іншої валідаційної когорти. З використанням моделі оцінки прогнозу, площа під кривою (AUC) (95% довірчий інтервал (ДІ)) при прогнозуванні 5-річної частоти ХП в оцінці ризику 1 (без кількості епізодів ГП) становила 0,83 (0,79, 0,87), тоді як AUC (95% ДІ) в оцінці ризику 2 (включаючи кількість епізодів ГП) становила 0,84 (0,80, 0,88). Цей результат продемонстрував, що показник ризику 2 має трохи кращу прогностичну ефективність, ніж показник ризику 1. Однак обидва показники мали подібні оціночні дані в дериваційній і валідаційній когортах.

Висновок

Упродовж дослідження ми визначили чинники ризику ХП і розробили модель оцінки прогнозу ХП.

Головна порада

У цьому великому загальнонаціональному популяційному когортному дослідженні ми дійшли висновку, що наявність РГП, а також споживання алкоголю, вік початку і куріння є 4 важливими факторами ризику розвитку ХП. Ми розробили нову модель оцінки прогнозу для ХП з відмінною дискримінацією і успішно перевірили цю модель у нашому дослідженні. Використовуючи цю систему оцінки, лікар може легко передбачити результат пацієнта з епізодом ГП і організувати подальше обстеження, таке як функціональне тестування підшлункової залози або ендоскопічне ультразвукове дослідження, для максимально ранньої діагностики ХП (за даними нашого дослідження, рівень захворюваності — близько 31 на 1000 людино-років у групі високого ризику), оскільки ХП є важливим фактором ризику раку підшлункової залози.

EN **Risk factors and prediction score for chronic pancreatitis: a nationwide population-based cohort study**

Yen-Chih Lin¹, Chew-Teng Kor², Wei-Wen Su¹, Yu-Chun Hsu¹

¹Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan, China

²Internal Medicine Research Center, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan, China

World J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24, No 44. P. 5034–5045.

Key words: chronic pancreatitis, acute pancreatitis, prediction score, endoscopic ultrasound, recurrent acute pancreatitis

Aim

To explore the risk factors of developing chronic pancreatitis (CP) in patients with acute pancreatitis (AP) and develop a prediction score for CP.

Methods

Using the National Health Insurance Research Database in Taiwan, we obtained large, population-based data of 5971 eligible patients diagnosed with AP from 2000 to 2013. After excluding patients with obstructive pancreatitis and biliary pancreatitis and those with a follow-up period of less than 1 year, we conducted a multivariate analysis using the data of 3739 patients to identify the risk factors of CP and subsequently develop a scoring system that could predict the development of CP in patients with AP. In addition, we validated the scoring system using a validation cohort.

Results

Among the study subjects, 142 patients (12.98%) developed CP among patients with RAP. On the other hand, only 32 patients (1.21%) developed CP among patients with only one episode of AP. The multivariate analysis revealed that the presence of recurrent AP (RAP), alcoholism, smoking habit, and age of onset of < 55 years were the four important risk factors for CP. We developed a scoring system (risk score 1 and risk score 2) from the derivation cohort by classifying the patients into low-risk, moderate-risk, and high-risk categories based on similar magnitudes of hazard and validated the performance using another vali-

ation cohort. Using the prediction score model, the area under the curve (AUC) (95% confidence interval (CI)) in predicting the 5-year CP incidence in risk score 1 (without the number of AP episodes) was 0.83 (0.79, 0.87), whereas the AUC (95%CI) in risk score 2 (including the number of AP episodes) was 0.84 (0.80, 0.88). This result demonstrated that the risk score 2 has somewhat better prediction performance than risk score 1. However, both of them had similar performance between the derivation and validation cohorts.

Conclusion

In the study, we identified the risk factors of CP and developed a prediction score model for CP.

Core tip In this large number, nationwide population-based cohort study, we concluded that the presence of recurrent acute pancreatitis (RAP), along with alcohol consumption, age of onset, and smoking habit are 4 important risk factors of chronic pancreatitis (CP). We developed a novel prediction score model for CP with excellent discrimination and successfully validated this model in our study. Using this scoring system, a clinician can predict the outcome of a patient with AP episode easily and arrange further examination such as pancreatic functional test or endoscopic ultrasound after the acute stage for the high-risk category to diagnose CP as early as possible (incidence rate of CP about 31 per 1000 person-years in high-risk group, based on our study) since CP is an important risk factor of pancreatic cancer.