УДК 616.37-002.2-035.2-036:303.446.34

**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

**ВСТУП**

Гострий панкреатит (ГП) і хронічний панкреатит (ХП) є поширеними захворюваннями, поширеними в усьому світі. Ці захворювання стали важливою проблемою громадської охорони здоров'я в багатьох країнах через високий рівень смертності і значне навантаження, яке лягає на систему охорони здоров'я. ГП являє собою запальне захворювання підшлункової залози, яке вважається захворюванням, що завершується певним результатом з частотою від 5-10 на 100000 до 70-80 на 100000 в західних країнах, яка, мабуть, підвищується в останні роки [3]. На відміну від цього, ХП включає постійно триваючий деструктивний, запальний процес, який в кінцевому підсумку призводить до необоротного пошкодження ендокринної та екзокринної функцій підшлункової залози, а подальший розвиток цукрового діабету і часті госпіталізації стали обтяжливими для охорони здоров'я. Прогноз ХП є несприятливим, а рівень смертності приблизно вдвічі вищий, ніж у загальній популяції. Крім того, всесвітнє епідеміологічне дослідження, проведене в 1993 році, показало, що рівень захворюваності на рак підшлункової залози в 26 разів вищий у пацієнтів із ХП, що дозволяє припустити, що ризик раку підшлункової залози значно вищий у пацієнтів із ХП [22].

Сформульовано консенсус щодо того, що ГП і ХП є континуумом хвороб, а проміжна стадія між ними - рецидивний ГП (РГП) [27]. У кількох дослідженнях обговорювався природний плин панкреатиту, а також фактори ризику та протекторні фактори, які відповідно сприяють або перешкоджають переходу від ГП до РГП і ХП, хоча більшість з них були проведені в західних країнах [19, 27]. До основних факторів ризику розвитку ХП, крім вживання алкоголю, відноситься куріння. Більш того, повідомлялося, що куріння прискорює прогресування алкогольного ХП [23, 36]. Крім того, недавнє дослідження показало, що споживання алкоголю > 13,5 г / день і куріння > 5,5 сигарет / день пов'язані з розвитком ХП [10]. Оскільки тільки невеликий відсоток пацієнтів з ГП прогресує до ХП, і було доведено, що ХП є важливим фактором ризику розвитку протокової аденокарциноми підшлункової залози (ПАПЗ), вкрай важливо прогнозувати розвиток ХП у пацієнтів із ГП. Проте, до теперішнього часу в англомовній літературі не використовувалися шкали прогнозування ХП, хоча були деякі показники для прогнозу ХП і ГП [5, 34]. Тому в цьому великомасштабному популяційному когортному дослідженні ми розробили і затвердили систему підрахунку балів для прогнозування ХП з використанням даних з національної бази даних досліджень медичного страхування (NHIRD) на Тайвані.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Ми отримали дані з тайванської NHIRD. Ця база є однією з найповніших світових баз даних і включає в себе всі дані для оплати медичної допомоги з національної програми медичного страхування, такі як демографічні дані, кількість випадків амбулаторного лікування, записи відвідувань клініки, госпіталізації, стоматологічні послуги, рецепти і статус захворювання. Національна програма медичного страхування, яку було ініційовано урядом Тайваню в березні 1995 року, охоплює більше 99% всього населення або приблизно 23 мільйони чоловік. Діагностичні коди, що використовуються в NHIRD для позначення захворювань, засновані на Міжнародній класифікації хвороб, дев'ятої редакції, з клінічною модифікацією (ICD-9-CM), яка довела свою високу точність і достовірність [7, 8, 15]. Дані для цього дослідження були виділені з повного огляду і схвалені Інституціональною контрольною радою Християнської лікарні Чанхуа (номер підтвердження: 171112).

**Популяція дослідження**

В цілому 5971 пацієнт з одним або декількома епізодами ГП (ICD-9-CM код 577.0), зареєстрований за період з 2000 по 2013 рік, був ідентифікований в базі даних. З 1996 по 1999 рік застосовувався чотирирічний період ретроспективного аналізу для гарантування того, що всі випадки в нашій групі були знову діагностованими, і зменшити кількість помилкових інцидентів. Пацієнти з попереднім діагнозом ГП впродовж періоду спостереження були виключені. Пацієнти з ХП до початку дослідження, пацієнти у віці <18 або > 100 років, пацієнти з тривалістю спостереження <1 року, а також пацієнти з біліарним або обструктивним панкреатитом [4] (наприклад, внаслідок раку підшлункової залози і pancreas divisum) були також виключені, тому що ці пацієнти рідко прогресують до ХП. Відповідно, 3739 пацієнтів з необструктивним, небіліарним ГП були ідентифіковані для подальшого аналізу. Потім ми розробили модель для прогнозування прогресування до ХП у випадково обраних двох третинах цієї когорти (дериваційна когорта) і оцінили цю модель в одній третині цієї когорти (валідаційна когорта), що залишилась.

**Результати оцінки та відповідні змінні**

Результати і супутні захворювання були визначені на основі кодів ICD-9-CM. ХП був визначений з використанням кодів ICD-9-CM (код ICD-9-CM 577.1).

Щоб уникнути переоцінки ХП тільки за допомогою кодування ICD-9-CM, ми виключили всіх пацієнтів без комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) черевної порожнини, виконаних за 3 місяці до постановки діагнозу ХП.

Пацієнти перебували під наглядом з моменту ініціальної дати (тобто дати першого діагнозу ГП) до дати, коли вони вийшли з програми страхування, або до кінця 2013 року. Основні супутні захворювання, діагностовані до ініціальної дати, були визначені як вихідні супутні захворювання на основі даних для оплати медичної допомоги. Ці супутні захворювання включали ожиріння, гіпертонію, гіперліпідемію, цукровий діабет, алкоголізм [коди, пов'язані з вживанням алкоголю: коди ICD-9-CM 291, 303, 305.0, 357.5, 571.0, 571.1, 571.2 і 790.3 (V11.3)], куріння (коди, пов'язані з курінням: ICD-9-CM 305.1, V15.82, 491, 492, 493 і 496) і хронічну хворобу нирок. Якщо пацієнти з ГП, включені в наше дослідження, мали кодування, пов'язане з вживанням алкоголю або курінням, впродовж періоду спостереження після першого епізоду ГП, ми вважали, що вони мають звичку зловживання алкоголем і курінням. Для оцінки впливу соціально-економічних чинників на розвиток захворювання реєстрували щомісячний дохід і місце проживання пацієнтів. Для кількісної оцінки вихідних супутніх захворювань був використаний показник індексу коморбідності Charlson (CCI). Також оцінювалася історія довгострокового використання лікарських препаратів, які є можливими факторами ризику для ГП, включаючи статини, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, преднізолон, гідрохлортіазид, статеві гормони і метформін.

**Статистичний аналіз**

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів в дослідженні узагальнені у вигляді пропорцій і середніх значень ± стандартне відхилення (СВ). Критерій хі-квадрат і критерій Стьюдента використовувалися для порівняння розподілів дискретних і безперервних змінних, відповідно. Ризик ХП у пацієнтів з необструктивним, небіліарним ГП оцінювали з використанням моделі пропорційних ризиків Cox. Змінні в моделі Cox включали наявність РГП або кількість епізодів ГП, куріння, вживання алкоголю, вік, стать, всі супутні захворювання, показники CCI і тривале застосування лікарських препаратів. Значні β-коефіцієнти з моделі Cox з процедурою покрокового виключення були використані для побудови числової оцінки ризику для стратифікації ризику прогресування до ХП. Референтним для кожної змінної було значення 0, а коефіцієнти для інших змінних були розраховані шляхом ділення на найменший коефіцієнт в моделі, а потім округлення до найближчого цілого числа. Індивідуальні оцінки присвоювалися шляхом підсумовування оцінок за окремими факторами ризику, і розраховувався сукупний коефіцієнт захворюваності для кожної оцінки ризику. Для полегшення застосування в клінічній практиці, сумарні оцінки ризику були класифіковані на категорію низького ризику, категорію середнього ризику і категорію високого ризику на основі аналогічних величин небезпеки.

В межах дериваційної когорти дискримінація була оцінена з використанням залежної від часу площі під робочою характеризуючою кривою (ROC-кривою). Внутрішня валідація цієї оцінки ризику була проведена за допомогою 1000 початкових моделювань. Початкове моделювання в дериваційній когорті проводилося шляхом вибірки із заміною на 1000 ітерацій. Кожен зразок початкового завантаження був того ж розміру, що і дериваційна когорта, розрахована оцінка ризику і згенерована область на ROC-кривій. Крім того, ми підтвердили оцінку ризику ззовні, використовуючи останню третину випадкової вибірки. Була застосована модель оцінки ризику, і була оцінена дискримінація шляхом аналізу ROC-кривої, що залежить від часу.

Всі статистичні аналізи були виконані з використанням програмного забезпечення SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Кері, штат Північна Кароліна, США). Двосторонні значення P < 0,05 вважалися статистично значущими.

**РЕЗУЛЬТАТИ**

Характеристика досліджуваної популяції

Блок-схема, зображена на рис. 1, описує процес відбору пацієнтів, в той час як в таблиці 1 наведені характеристики пацієнтів дослідження. В цілому 3739 пацієнтів були ідентифіковані як ті, що недавно перенесли необструктивний, небіліарний ГП. Серед цих пацієнтів у 174 (4,65%) розвинувся ХП протягом середнього періоду спостереження 6,13 ± 3,53 років. Середній вік на момент виникнення необструктивного небіліарного ГП становив 53,04 ± 17,00 років. Крім того, згідно з даними для оплати стаціонарної медичної допомоги, у 1094 пацієнтів спостерігалося більше одного епізоду необструктивного небіліарного ГП, тоді як у 2645 пацієнтів спостерігався тільки один епізод захворювання. Що стосується змінних, пов'язаних зі шкідливими звичками, у 21,56% і 33,73% пацієнтів спостерігалися коди, пов'язані з вживанням алкоголю, і коди, пов'язані з курінням, відповідно. Після випадкової вибірки дериваційна когорта складалася з 2493 пацієнтів, а валідаційна когорта - з тисячі двісті сорока шести пацієнтів, і вихідні характеристики і демографічні змінні можна було порівняти між обома когортами (таблиця 1). Поширеність ХП була однаковою в дериваційній і валідаційній когортах: 113 (4,53%) і 61 (4,90%) відповідно (таблиця 1).

Рис. 1 Блок-схема процесу відбору пацієнтів.

32 (1,21%) пацієнтів із ХП

142 (12,98%) пацієнтів із ХП

2645 пацієнти з тільки 1 епізодом ГП в даних для оплати стаціонарних медичних послуг

1 094 пацієнтів з більш ніж 2 випадками ГП з даними для оплати стаціонарних медичних послуг

5971 пацієнтів із діагностованим ГП за даними для оплати стаціонарної медичної допомоги в період з 2000 по 2013 роки.

Когорта, випадковим чином відібраних пацієнтів з Національної програми медичного страхування,

n = 1000000

3739 відповідних пацієнтів з діагностованим ГП в період з 2000 по 2013 роки.

Виключені пацієнти:

64 у віці до 18 років або старше 100 років

236 мали попередній ХП

993 мали біліарний панкреатит

47 мали рак ПЗ

3 мали pancreas divisum

у 17 виявлена кіста холедохола

872 мали час спостереження менше 1 року

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 1. Демографічні характеристики 3739 пацієнтів n (%)** | | | | |
|  | Всього | Дериваційна когорта | Валідаційна когорта | Значення P |
| Розмір вибірки | 3739 | 2493 | 1246 |  |
| Вік, роки | 53,04±17 | 52,98±17,08 | 53,18±16,84 | 0,735 |
| Стать, чоловіча | 2400 (64,19) | 1590 (63,78) | 810 (65,01) | 0,460 |
| Щомісячний дохід, НТД | 15423,5±13018,5 | 15405,6±13071,9 | 15459,1±12916,2 | 0,906 |
| Місце проживання |  |  |  |  |
| Північний Тайвань | 1619 (43,3) | 1085 (43,52) | 534 (42,86) | 0,725 |
| Центральний Тайвань | 780 (20,86) | 518 (20,78) | 262 (21,03) | 0,893 |
| Південний Тайвань | 1183 (31,64) | 790 (31,69) | 393 (31,54) | 0,957 |
| Східний Тайвань і острови | 157 (4,2) | 100 (4,01) | 57 (4,57) | 0,470 |
| Індекс коморбідності Charlson | 2,55±2,21 | 2,56±2,22 | 2,52±2,19 | 0,574 |
| Супутні захворювання: |  |  |  |  |
| ожиріння | 17 (0,45) | 11 (0,44) | 6 (0,48) | 0,863 |
| підвищений артеріальний тиск | 1456 (38,94) | 984 (39,47) | 472 (37,88) | 0,348 |
| гіперліпідемія | 1048 (28,03) | 698 (28) | 350 (28,09) | 0,953 |
| цукровий діабет | 994 (26,58) | 658 (26,39) | 336 (26,97) | 0,709 |
| хронічне захворювання нирок | 498 (13,32) | 332 (13,32) | 166 (13,32) | 0,996 |
| Коди, пов'язані із вживанням алкоголю | 806 (21,56) | 533 (21,38) | 273(21,91) | 0,710 |
| Коди, пов'язані з курінням | 1261 (33,73) | 849 (34,06) | 412 (33,07) | 0,546 |
| Довгострокове застосування лікарських препаратів: |  |  |  |  |
| статини | 569 (15,22) | 385 (15,44) | 184 (14,77) | 0,588 |
| інгібітор ангіотензинперетво-рювального ферменту | 472 (12,62) | 327 (13,12) | 145 (11,64) | 0,199 |
| преднізолон | 74 (1,98) | 56 (2,25) | 18 (1,44) | 0,097 |
| гідрохлоротіазид | 41 (1,1) | 29 (1,16) | 12 (0,96) | 0,580 |
| статеві гормони | 180 (4,81) | 129 (5,17) | 51 (4,09) | 0,145 |
| метформін | 434 (11,61) | 290 (11,63) | 144 (11,56) | 0,946 |
| Число епізодів РГП |  |  |  |  |
| 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 |
| Результати |  |  |  |  |
| ХП | 174 (4,65) | 113 (4,53) | 61 (4,90) | 0,619 |
| Тривалість спостереження, роки | 6,13±3,53 | 6,12±3,52 | 6,17±3,57 | 0,685 |

НТД — новий тайванський долар.

**Побудова шкали оцінки ризику для прогнозування ХП**

У таблиці 2 наведені результати багатовимірного аналізу ризиків Cox. Відповідно до моделі Cox, 4 змінні, включно куріння, вік < 55 років, споживання алкоголю і РГП / кількість епізодів ГП, були пов'язані з ризиками ХП (всі Р <0,05). Супутні захворювання та історія застосування лікарських препаратів, внаслідок відсутності достовірності, були виключені з остаточної моделі після виконання процедури покрокового виключення. Оцінка ризику була побудована, як показано в таблиці 3. Дві системи оцінки, а саме оцінка ризику 1 і оцінка ризику 2, були розроблені окремо на основі наявності або відсутності РГП (пункт 5, при наявності РГП) або числа епізодів ГП (пункт 4 для двох епізодів, пункт 5 для трьох епізодів і пункт 7 для більше, ніж трьох епізодів), а також кодів, пов'язаних з вживанням алкоголю (пункт 3), віку < 55 років (пункт 2) та кодів, пов'язаних з курінням (пункт 1) .

**Персоналізоване прогнозування ризику**

Загальна оцінка для конкретного пацієнта розраховувалася шляхом підсумовування кожної оцінки фактора ризику. Оцінки ризику 1 і 2 варіювали між 0-11 і 0-13, відповідно (таблиця 3). На рис. 2 показана залежна від часу ROC-крива, яка оцінює дискримінацію для прогнозування ХП з використанням показника ризик в різні кінцеві точки часу. Оцінка ризику 1 мала різну дискримінацію для прогнозування частоти ХП через 3 роки, 5 років і загальної частоти ХП, з площею під ROC-кривою 0,84, 0,84 і 0,79 відповідно. 95% ДІ, отримані в результаті валідації 1000 початкових моделювань, склали 0,80-0,88, 0,81-0,87 і 0,75-0,83 відповідно (рис. 2А-С, суцільна лінія). Оцінка ризику 2 також мала різну дискримінацію для прогнозування частоти ХП через 3 роки, 5 років і загальної частоти ХП, з площею під ROC-кривою 0,85, 0,85 і 0,80 відповідно. 95% ДІ, отримані в результаті валідації 1000 початкових моделювань, склали 0,81-0,89, 0,82-0,88 і 0,75-0,84 відповідно (рис. 2А-С, пунктирна лінія).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2. Скориговані відношення ризиків і 95% ДІ для ХП, пов'язаного з РГП, курінням, супутніми захворюваннями і застосуванням лікарських препаратів** | | | | | | |
|  | Скориговане ВРповна модель  (95% ДІ) | Значення Р | Скориговане ВРповна модель  покрокового виключення  (95% ДІ) | Значення Р | Скориговане ВРповна модель  покрокового виключення  (95% ДІ) | Значення Р |
| Коди, пов'язані з курінням | 1,57 (1,07, 2,32) | 0,022 | 1,53 (1,04, 2,25) | 0,029 | 1,48 (1,01, 2,17) | 0,047 |
| РГП | 8,96 (5,37, 14,93) | < 0,001 | 8,65 (5,2, 14,38) | < 0,001 |  |  |
| 1 епізод |  |  |  |  | 1 |  |
| 2 епізоди |  |  |  |  | 5,03 (2,75, 9,22) | < 0,001 |
| 3 епізоди |  |  |  |  | 8,47 (4,36, 16,45) | < 0,001 |
| > 3 епізодів |  |  |  |  | 15,64 (8,91, 27,47) | < 0,001 |
| Регіон проживання |  |  |  |  |  |  |
| Північний Тайвань | 1 |  |  |  |  |  |
| Центральний Тайвань | 0,53 (0,28, 0,99) | 0,047 |  |  |  |  |
| Південний Тайвань | 1,45 (0,94, 2,23) | 0,090 |  |  |  |  |
| Східний Тайвань і острови | 1,2 (0,57, 2,53) | 0,626 |  |  |  |  |
| Вікова категорія |  |  |  |  |  |  |
| Вік < 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 |
| Вік ≥ 55 | 1 |  | 1 |  | 1 |  |
| Стать, чоловіча | 1,31 (0,72, 2,41) | 0,381 |  |  |  |  |
| Дохід | 1,1 (0,86, 1,41) | 0,440 |  |  |  |  |
| CCI | 0,96 (0,84, 1,1) | 0,576 |  |  |  |  |
| Підвищений артеріальний  тиск | 1,14 (0,7, 1,84) | 0,601 |  |  |  |  |
| Гіперліпідемія | 0,82 (0,5, 1,35) | 0,435 |  |  |  |  |
| Цукровий діабет | 0,73 (0,39, 1,35) | 0,314 |  |  |  |  |
| Хронічне захворювання нирок | 1,64 (0,79, 3,39) | 0,181 |  |  |  |  |
| Коди, пов'язані із вживанням алкоголю | 3,06 (1,83, 5,12) | < 0,001 | 3,10 (1,96, 4,92) | < 0,001 | 2,66 (1,66, 4,25) | < 0,001 |
| Статини | 0,97 (0,43, 2,16) | 0,937 |  |  |  |  |
| Інгібітор ангіотензинперетво-рювального ферменту | 1,05 (0,42, 2,63) | 0,922 |  |  |  |  |
| Преднізолон | 1,28 (0,28, 5,85) | 0,751 |  |  |  |  |
| Статеві гормони | 1,64 (0,52, 5,2) | 0,398 |  |  |  |  |
| Метформін | 2,09 (0,83, 5,29) | 1,120 |  |  |  |  |

ВР: відношення ризиків

**Стратифікація ризику**

У міру збільшення оцінки ризику, захворюваність, а також ризик ХП підвищувалися. На підставі подібних величин небезпеки оцінка (шкала) 1 від 0 до 5 була класифікована як категорія низького ризику, оцінка 1 від 6 до 7 була класифікована як категорія з помірним ризиком, а оцінка 1 > 7 була класифікована як категорія високого ризику. На рис. 3 представлені показники захворюваності на ХП за категорією ризику. Як показано на рис. 3А, показники захворюваності ХП з використанням показника ризику 1 склали 1,27, 7,89 і 31,37 на 1000 людино-років для категорій низького, середнього і високого ризику відповідно. Ризики ХП становили 6,14 (3,05, 12,35) і 23,93 (13,4, 42,73) для категорій помірного і високого ризику, відповідно (рис. 4).

Аналогічним чином, значення 0-5, 6-7 і 8-13 в оцінці (шкалою) ризику 2 (яка включає в себе кількість епізодів ГП) ймовірність ХП була класифікована як категорії низького, середнього і високого ризику, відповідно. Показники захворюваності на ХП становили 1,30, 9,26 і 32,22 на 1000 людино-років для категорій низького, середнього і високого ризику, відповідно (рис. 3B). Ризики ХП становили 7,08 (3,54, 14,14) і 24,15 (13,76, 42,38) для категорій помірного і високого ризику відповідно (рис. 4).

**Валідаційна когорта**

Валідація використовувалася 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 відповідно до стратифікації оцінок в дериваційній когорті. У міру того, як зростала категорія ризику, зростала і частота захворюваності, а також підвищувався ризик ХП (рис. 3 і 4). Площі під ROC-кривою в оцінці ризику через 1, 3 і 5 років і загальній 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, суцільна лінія). В оцінці ризику 2 площі під ROC-кривою в оцінці ризику через 1, 3 і 5 років і загальній 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 показники між дериваційною та валідаційною когортами.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Таблиця 3. Оцінка ризику для прогресування до ХП після ГП | | |
|  | Коефіцієнт моделі | Пункт фактора ризику 1 |
| Оцінка ризику 1 |  |  |
| Коди, пов'язані з курінням | 0,43 | 1 |
| Вік на момент розвитку ГП < 55 р. | 0,89 | 2 |
| Коди, пов'язані із вживанням алкоголю | 1,13 | 3 |
| РГП (присутній або ні) | 2,16 | 5 |
| Оцінка ризику 2 |  |  |
| Коди, пов'язані з курінням | 0,39 | 1 |
| Вік на момент розвитку ГП < 55 р. | 0,71 | 2 |
| Коди, пов'язані із вживанням алкоголю | 0,98 | 3 |
| Число рецидивів ГП |  |  |
| 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 відношення до цілого числа.



Примітка:

|  |  |
| --- | --- |
| Sensitivity | Чутливість |
| 1-specificity | 1-специфічність |
| Risk score 1 with AUC | Оцінка ризику 1 і з AUC (площею під кривою) |

Рис. 2. Площа під кривою і 95% довірчий інтервал в різні кінцеві точки часу для оцінки ризику в дериваційній і валідаційній когортах. Дані представлені у вигляді площі під кривою (95% довірчий інтервал). A: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування захворюваності на ХП через 3 роки в дериваційній когорті. B: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування захворюваності на ХП через 5 років в дериваційній когорті. C: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування загальної захворюваності на ХП в дериваційній когорті. D: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування захворюваності на ХП через 3 роки у валідаційній когорті. E: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування захворюваності на ХП через 5 років у валідаційній когорті. F: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування загальної захворюваності на ХП у валідаційній когорті. AUC: площа під кривою; ROC: робоча характерна крива.

Примітка:

|  |  |
| --- | --- |
| The incidence rate (per 1000 person-year) | Частота (на 1000 пацієнто-років) |
| Derivation cohort | Дериваційна когорта |
| Validation cohort | Валідаційна когорта |
| Total | Всього |
| Low | Низький |
| Moderate | Помірний |
| High | Високий |
| points | балів |
| Risk category | Категорія ризику |

Рис. 3. Рівні ризику і пов'язані з ним рівні захворюваності на ХП в дериваційній і валідаційній когортах. A: категорії ризику і пов'язані з ними рівні захворюваності на ХП в дериваційній і валідаційній когортах, оцінка ризику 1. B: категорії ризику і пов'язані з ними рівні захворюваності на ХП в дериваційній і валідаційній когортах, оцінка ризику 2



Примітка:

|  |  |
| --- | --- |
| One minus cum survival | Крива Kaplan-Meier |
| Risk category based on risk score | Категорія ризику на основі оцінки ризику |
| Low | Низький |
| Moderate | Помірний |
| High | Високий |
| Log-rank P-value | Лог-рангове значення Р |
| Follow-up time | Період спостереження (роки) |

Рис. 4.Крива Kaplan-Meier захворюваності на ХП для категорії ризику в дериваційній і валідаційній когортах. A: Крива Kaplan-Meier для ХП для категорії ризику, заснована на оцінці ризику 1 в дериваційній когорті. B: крива Kaplan-Meier для ХП для категорії ризику, заснована на оцінці ризику 2 в дериваційній когорті. C: крива Kaplan-Meier для ХП для категорії ризику, заснована на оцінці ризику 1 2 у валідаційній когорті. D: крива Kaplan-Meier для ХП для категорії ризику, заснована на оцінці ризику 2 у валідаційній когорті.

**ОБГОВОРЕННЯ**

У цьому дослідженні ми визначили РГП, споживання алкоголю, вік початку < 55 років і куріння як 4 основні чинники ризику для розвитку ХП впродовж середнього періоду спостереження 6,13 ± 3,53 років у дорослих пацієнтів з епізодами небіліарного, необструктивного ГП. Наскільки нам відомо, це перше популяційне широкомасштабне 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 корисна в клінічній практиці (таблиця 3).

Природний перебіг РГП все ще перебуває в стадії обговорення, а частота прогресування ГП до ХП варіює із середнім інтервалом 3,5-5,5 років і залежить від етіології панкреатиту [11, 17, 19, 24, 28]. У нашому популяційному когортному дослідженні частота прогресування ГП до ХП склала 4,65% протягом середнього періоду спостереження 6,13 ± 3,53 років (таблиця 1). Ця частота аналогічна тій, про яку повідомлялося в проспективному дослідженні, проведеному в Німеччині, причому частота прогресування ГП до ХП відзначалася приблизно у 4% всіх пацієнтів впродовж 20-річного періоду [19]. В нашій когорті у 12,8% (142/1094) пацієнтів з РГП (необструктивна, небіліарна етіологія) впродовж періоду спостереження розвинувся ХП, тоді як тільки у 1,2% (32/2645) пацієнтів (необструктивної, небіліарної етіології) розвинувся ХП впродовж періоду спостереження тільки після одного епізоду ГП (рис. 1). У мета-аналізі, проведеному в 2015 році S.J. Sankaran et al. [27], у 10% пацієнтів з одним епізодом ГП і у 36% пацієнтів з РГП розвинувся ХП, незалежно від етіології. У нашому дослідженні частота ХП була набагато вищою серед пацієнтів, які пережили другий напад ГП, ніж серед пацієнтів після одного епізоду ГП (ВР: 8,65; 95% ДІ: 5,2-13,38; P < 0,001), що узгоджується із декількома дослідженнями у європейців [19, 27].

Наш багатовимірний аналіз показав, що ризик прогресування до ХП був вищим серед пацієнтів із РГП, осіб, які зловживали алкоголем, курців і молодших пацієнтів з віком розвитку ГП < 55 років, що оцінювалося з використанням кодів, пов'язаних із вживанням алкоголю, і кодів, пов'язаних із курінням, як сурогатів встановлення вживання алкоголю і звички до паління, відповідно. Останнім часом більшість лікарів визнали, що куріння [23, 37] також є важливим фактором ризику розвитку ХП поряд із РГП [11, 19, 27] і вживанням алкоголю [13, 25]. У нашому популяційному когортному дослідженні багатовимірний аналіз підтвердив, що на додаток до споживання алкоголю і РГП, куріння було незалежним чинником ризику ХП у етнічного населення Китаю (ВР: 1,53; 95% ДІ: 1,04-2,25; P =0,029).

Пацієнтам із РГП була присвоєна найвища оцінка ризику в нашій моделі прогнозування (таблиця 3). Пацієнти із РГП в нашій когорті можуть представляти сприйнятливу популяцію, що має мутації генів або несприятливі алелі генів PRSS1, CFTR, SPINK1, CTRC і CASR, що робить їх більш чутливими до факторів навколишнього середовища, таких як вплив алкоголю або куріння [2, 6, 14 , 17, 25, 33, 35]. V. Keim [17] повідомив, що взаємодія між екологічними і генетичними факторами (тобто N34S + алкоголь або PRSS1 + куріння) ще підвищує ймовірність розвитку ХП. Крім того, A.V. Polonikov et al. [25] показали, що курці з генотипом -408CC мають підвищений ризик розвитку ГП [відношення шансів (ВШ): 2,07], в той час як у некурців ризик захворювання відсутній. Генетичні чинники ризику не є рідкісними серед пацієнтів із ХП, і приблизно у 25% з них вони проявляються [17]. Ми висунули гіпотезу, що у частини пацієнтів із РГП є деякі генетичні порушення, і взаємодія між генетичними факторами і зовнішніми факторами (алкоголь, куріння) сприяють прогресуванню до ХП. Таким чином, не дивлячись на те, що більшість пацієнтів із генетичними факторами ризику демонструють дуже повільне прогресування природного перебігу захворювання і завжди мають РГП в молодості [17], такі фактори навколишнього середовища, як куріння, можуть запускати або прискорювати розвиток ХП на тлі генетичних порушень.

В даному дослідженні ми виявили, що вік розвитку ГП < 55 років є одним із факторів ризику розвитку ХП. У перехресному дослідженні було встановлено, що більш молодий вік (ВШ: 0,80; ДІ 95%: 0,68-0,94) незалежно пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку рецидивного панкреатиту [1]. Іншими словами, це дослідження показало, що старший вік є захисним фактором від рецидиву. У проспективному дослідженні з 30-річним спостереженням, проведеному за датськими реєстрами, було відзначено, що ризик прогресування до ХП знижувався зі збільшенням віку - щороку ризик зменшувався на 2% [20], тобто вік розвитку ГП є важливою позицією при оцінці можливості розвитку ХП. P. Layer et al. [20] опублікували статтю в журналі Gastroenterology, в якій було показано, що у пацієнтів із раннім і пізнім ідіопатичним ХП середній вік початку виникнення симптомів становить 19 і 56 років, відповідно, у той час як у більшості пацієнтів з алкогольним ХП середній вік розвитку хвороби становив 43,9 року; це дозволяє припустити, що у більшості пацієнтів з необструктивним небіліарним ХП захворювання починається в середньому віці. Результат цього дослідження узгоджується з нашими висновками про те, що вік настання < 55 років є одним із факторів ризику розвитку ХП.

Загалом, ХП є постійний деструктивний, запальний процес, який в кінцевому підсумку призводить до незворотного порушення ендокринної та екзокринної функцій підшлункової залози. Навпаки, ранній ХП - це захворювання, визначення якого сформульовано в 2009 році, його перебіг можна змінити при адекватному втручанні [38]. Використовуючи нашу модель оцінки прогнозу для ХП, ми змогли розділити наших пацієнтів на різні категорії і організувати подальші обстеження, такі як функціональне тестування підшлункової залози або ендоскопічне ультразвукове дослідження після ГП для категорії високого ризику (рівень захворюваності близько 31 на 1000 людино-років на основі нашого дослідження) для виявлення ХП [16] якомога раніше і визначення оптимального періоду спостереження для пацієнтів з ГП з небіліарною, необструктивною етіологією.

**Обмеження дослідження**

По-перше, визначення захворювання ґрунтувалося на кодах ICD-9-CM, привласнених NHIRD [9, 26]. Проте, дані NHIRD щодо діагнозу ГП та інших супутніх захворювань були використані у відповідних дослідженнях ГП і довели свою надійність [18, 21, 29, 30, 31]. Крім того, для постановки діагнозу ГП ми включали тільки госпіталізованих пацієнтів з діагнозом ГП і виключили всіх амбулаторних пацієнтів і пацієнтів з попереднім ХП, біліарним панкреатитом та обструктивним панкреатитом, щоб уникнути переоцінки випадків ГП. Щоб забезпечити об'єктивність діагнозу ХП, пацієнти з ХП, включені в наше дослідження, також повинні були пройти дослідження візуалізації, такі як динамічна КТ черевної порожнини або МРТ черевної порожнини в період 3 місяців до постановки діагнозу ХП. Іншими словами, в нашому дослідженні діагноз ХП не тільки залежав від кодування ICD-9-CM, але також був підтверджений за допомогою КТ або МРТ-дослідження.

По-друге, куріння і вживання алкоголю ґрунтувалися на кодах ICD-9-CM, які могли недооцінювати фактичну поширеність куріння і вживання алкоголю. Проте, поширеність вживання алкоголю і куріння в нашому дослідженні дуже близькі до того, про який повідомлялося в іншому національному популяційному дослідженні на Тайвані, в якому також використовувалися коди, пов'язані з вживанням алкоголю, і коди, пов'язані з курінням, відповідно [31]. З огляду на те, що метою нашого дослідження було вивчення шкідливих звичок пацієнтів і кількості епізодів ГП для розвитку ХП, інформація, отримана на основі кодів ICD-9-CM, була достатньою для нашої мети. Крім того, оскільки ми використовували консервативні статистичні методи для аналізу даних, вплив споживання алкоголю і куріння можна було тільки недооцінювати, а не переоцінювати. По-третє, через потенційну систематичну помилку результати, отримані в ретроспективному когортному дослідженні, як правило, мають нижчу статистичну якість, ніж результати проспективних досліджень. По-четверте, оскільки на початку ми виключили пацієнтів із біліарним і обструктивним панкреатитом, розроблена нами оцінка не може бути застосована у пацієнтів із біліарним або обструктивним панкреатитом. Однак, щоб оцінити достовірність наших результатів, ми включили пацієнтів із біліарним і обструктивним панкреатитом в аналіз чутливості.

Результати аналізу чутливості узгоджуються з результатами нашого первинного аналізу, що вказує на надійність результатів нашого дослідження.

На закінчення, в нашому великому популяційному когортному дослідженні на Тайвані було встановлено, що наявність РГП, вживання алкоголю, вік розвитку захворювання < 55 років і куріння є важливими факторами ризику розвитку ХП. Використовуючи ці параметри, ми розробили просту модель оцінки прогнозу для ХП, яка може бути легко застосована у пацієнтів із небіліарним, необструктивним ГП (більшість з них можуть відноситися до «токсичного метаболічного» або «ідіопатичного панкреатиту» згідно з класифікацією TIGAR-О). Якщо не будуть визначені більш надійні біомаркери для ХП, ми вважаємо, що ця модель прогностичних оцінок може допомогти лікарям з точки зору прийняття рішень, раннього виявлення ХП і, що найважливіше, піддати зворотному розвитку ранній ХП і запобігти розвитку ПАПЗ.

Переклад к.м.н. Л.О. Ярошенко

Редагування проф. Н.Б. Губергріц

**Література:**

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 rom ICD-9-CCM administrative data. Med Care. 2002. Vol. 40. P. 675–685.
27. Sankara n 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., Takeda 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, CTRC 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., Andrianifahanana 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

**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 пациентах с диагнозом ГП с 2000 по 2013 годы, соответствующих критериям включения в исследование. После исключения пациентов с обструктивным и билиарным панкреатитом, а также пациентов с периодом наблюдения менее 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 ГП. Кроме того, мы оценили нашу систему оценки, используя валидационную когорту.

**Результаты**

Среди пациентов с рецидивирующим ГП (РОП) у 142 (12,98%) пациентов развился ХП. С другой стороны, среди пациентов только с одним эпизодом ГП ХП развился у 32 (1,21%) больных. Многофакторный анализ выявил, что наличие РГП, 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 острого панкреатита, а также потребление алкоголя, возраст начала и курение являются 4 важными факторами риска развития хронического панкреатита. Мы разработали новую модель оценки прогноза для хронического панкреатита с отличной дискриминацией и успешно проверили эту модель в нашем исследовании. Используя эту систему оценки, врач может легко предсказать исход пациента с эпизодом острого панкреатита и организовать дальнейшее обследование, такое как функциональное тестирование поджелудочной железы или эндоскопическое ультразвуковое исследование для максимально ранней диагностики хронического панкреатита (по данным нашего исследования, уровень заболеваемости около 31 на 1000 человеко-лет в группе высокого риска), поскольку хронический панкреатит является важным фактором риска рака поджелудочной железы.

УДК 616.37-002.2-035.2-036:303.446.34

**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 пацієнтів із діагнозом ГП з 2000 по 2013 роки, які відповідають 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 рецидивуючим 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) склала 0,83 (0,79, 0,87), тоді як AUC (95% ДІ) в оцінці ризику 2 (включаючи кількість епізодів ГП) склала 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 когортного дослідження 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.

**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 validation 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.