© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.37-002.036.11-071:616.153.96
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11089>
ISSN 2073-8137

К ВОПРОСУ О ЗНАЧЕНИИ ТЕСТА НА α_2 -МАКРОГЛОБУЛИН ДЛЯ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ТЯЖЕСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

В. А. Зурнаджьянц, Э. А. Кчибеков, А. В. Коханов, М. А. Сердюков,
Д. С. Алексашина, О. А. Луцева

Астраханский государственный медицинский университет, Россия

THE ISSUE OF SIGNIFICANCE OF TEST FOR α_2 -MACROGLOBULIN FOR TIMELY DIAGNOSIS OF SEVERITY OF INFLAMMATORY PROCESS IN THE PANCREAS

Zurnadzhyan V. A., Kchibekov E. A., Kokhanov A. V., Serdyukov M. A.,
Aleksashina D. S., Lutseva O. A.

Astrakhan State Medical University, Russia

Под наблюдением находились 92 пациента с диагнозом острый панкреатит, 74 из которых получали консервативное лечение, и 18 больных с деструктивными формами острого панкреатита, которые в связи с тяжестью состояния были прооперированы. Образцы сывороток крови этих больных были исследованы на альфа₂-макроглобулин (МГ). Полученные результаты исследований обработаны методами вариационной статистики и ROC-анализа.

В сыворотке крови всех пациентов регистрировалось достоверное снижение уровня альфа₂-макроглобулина не только по сравнению со здоровыми донорами, но и между группами больных с отеочной и деструктивной формами острого панкреатита. Определены пороговые значения уровня МГ в контрольных и исследуемых группах и определена диагностическая информативность, чувствительность и специфичность теста на МГ для своевременной диагностики деструктивных форм острого панкреатита.

Определение порогового уровня α_2 -макроглобулина в сыворотке крови у пациентов с острым панкреатитом при поступлении в стационар как у мужчин, так и у женщин позволяет своевременно уточнить диагноз деструктивного панкреатита и вовремя определить тактику лечения.

Ключевые слова: острый панкреатит, альфа₂-макроглобулин

We observed 92 patients with a diagnosis of acute pancreatitis, 74 of whom received conservative treatment and 18 patients with destructive forms of acute pancreatitis were operated because of severity of their condition. We investigated serum samples of these patients on alpha₂-macroglobulin. The results of the research are processed with the methods of variation statistics and ROC-analysis.

In the blood serum of all patients a significant decrease in the level of alpha₂-macroglobulin was recorded, compared not only to healthy donors but also between the groups of patients with edematous and destructive forms of acute pancreatitis. The threshold values of the MG level in the control and study groups were determined as well as the diagnostic informativeness, sensitivity and specificity of the test for the timely diagnosis of MG destructive forms of acute pancreatitis.

Determination of the threshold values of the α_2 -macroglobulin in the serum of patients with acute pancreatitis on admission to hospital, both men and women, allows to clarify timely the diagnosis of destructive pancreatitis and to determine treatment strategy.

Key words: acute pancreatitis, alpha₂-macroglobulin

В структуре летальности острый панкреатит занимает ведущую позицию и встречается в 10–15 % случаев ургентных заболеваний органов брюшной полости [7, 10, 11].

До настоящего времени остаются полностью не решенными вопросы диагностики острого панкреатита с последующим развитием панкреонекроза [1, 3, 4, 5, 9, 15], что имеет большое значение при выборе тактики комплексного консервативного и оперативного лечения [4, 8].

Наиболее распространенными системами интегральной оценки тяжести состояния больного и прогноза острого панкреатита являются шкалы: В. С. Савельева с соавторами [11], В. И. Филина с соавторами [5, 14], J. Ranson [19], S. Blamey [16], APACHE II [17], APACHE III [18].

Однако эти шкалы, отражая явления полиорганной недостаточности, малоэффективны в оценке местных осложнений у конкретного больного и достаточно сложны для применения в клинической практике.

В связи с этим на данном этапе, наряду с уже известными методами лабораторной диагностики острого воспалительного процесса в поджелудочной железе (уровень амилазы, липазы, эластазы, прокальцитонинный тест и др.), активно ведется поиск другого класса индикаторов «ферментативного пожара» в поджелудочной железе – физиологических ингибиторов ферментов.

Среди них особое внимание привлекает альфа₂-макроглобулин (МГ), который является универсальным ингибитором протеиназ, регулирующим активность различных протеолитических ферментов крови и тканей. Кроме того, МГ – иммуномодулятор, транспортер гормонов, липидов, цитокинов, факторов роста, а также регулятор апоптоза и синтеза цитокинов [2].

Содержание МГ в плазме крови взрослых людей составляет 2,6–3,3 г/л и с возрастом изменяется мало. Максимальный уровень отмечается к 1–3 годам (примерно 4,5 г/л), затем постепенно снижается до стабилизации на уровне, характерном для взрослых к 25 годам. Концентрация МГ у женщин примерно на 20 % выше, чем у мужчин. Диагностическое значение имеют как повышенные, так и пониженные уровни данного белка [2].

Однако диагностическое значение изменения уровня МГ для оценки гнойно-деструктивных процессов в поджелудочной железе до настоящего времени до конца не раскрыто, и, следовательно, разработка диагностического алгоритма на основе определения пороговых значений этого анализатора при остром панкреатите остается актуальной задачей абдоминальной хирургии.

Цель исследования: повышение эффективности ранней диагностики и оптимизации тактики лечения деструктивного панкреатита путем определения порогового значения МГ в крови пациента.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 92 больных обоего пола в возрасте от 19 до 70 лет, госпитализированных в городскую клиническую больницу Астрахани с клиникой острого панкреатита в период с 2013 по 2015 год. Всем больным проводилось стандартное клиническое обследование. 74 пациента получали консервативное лечение, 18 – подверглись оперативному вмешательству.

Показаниями к операции являлись негативные изменения клинико-функциональных данных (балльная оценка тяжести состояния больного по прогностическим шкалам, УЗИ данные: увеличение размеров поджелудочной железы, понижение эхогенности, наличие выпота в сальниковой сумке) и лабораторных показателей (лейкоцитоз, повышение уровня альфа-амилазы крови, диастазы мочи, ускорение СОЭ и т. д.).

Распределение пациентов по полу и возрасту в зависимости от характера проведенного лечения представлено в таблице 1.

Из 92 поступивших больных 35,9 % были женщины и 64,1 % – мужчины. По возрасту больные распределены следующим образом: до 30 лет – 14,1 %, 31–50 лет – 57,6 %, 51 год и старше – 28,3 %.

Лабораторное обследование включало методы общеклинической лабораторной диагностики крови и мочи и биохимические исследования, выполненные на автоматическом гематологическом анализаторе MAX (Франция) и на автоматическом биохимическом многоканальном анализаторе «HUMAN» с наборами реактивов фирмы «HUMAN» (Германия).

Уровни МГ исследовались методом ракетного иммуноэлектрофореза [2] с использованием верифицированных антисывороток к МГ из банка тест-систем кафедры биохимии Астраханского медицинского университета. Кровь на МГ забирали при поступлении больных в стационар и перед операцией.

Таблица 1

Распределение больных с острым панкреатитом по полу и возрасту

Показатель	Острый панкреатит (консервативное лечение)	Деструктивные формы панкреатита (оперативное лечение)	Всего
Мужчины			
18–30 лет	48	11	59
31–50 лет	9	1	10
51 год и старше	25	7	32
	14	3	17
Женщины			
18–30 лет	26	7	33
31–50 лет	2	1	3
51 год и старше	17	4	21
	7	2	9
Всего			
18–30 лет	74	18	92
31–50 лет	11	2	13
51 год и старше	42	11	53
	21	5	26

В качестве контрольных объектов мы использовали сыворотку крови 80 доноров обоего пола в возрасте от 30 до 56 лет (40 женщин и 40 мужчин) из областной станции переливания крови.

Результаты исследований обработаны методами вариационной статистики с помощью лицензионных пакетов программ статистического анализа «Statistica 6.1.» (StatSoft. Inc.) и Excel-2003 (Microsoft). Определяли среднее значение (М), стандартную ошибку среднего (m), объем выборки (n). Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по t-критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Диагностическую информативность, чувствительность и специфичность полученных пороговых значений уровня МГ в контрольных и исследуемых группах определяли методом ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) с помощью статистического пакета Deductor Studio Pro версии 5.2. При этом расчет площади под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve) отражал диагностическую эффективность тестов.

Результаты и обсуждение. Средний возраст всех пациентов составил $43,8 \pm 0,62$ года (женщин $45,4 \pm 1,11$ года, мужчин $43,0 \pm 0,75$ года).

Ретроспективный анализ показал, что 74 пациента имели отечную форму острого панкреатита и получали консервативное лечение. Эти больные составили первую группу. Во вторую группу вошли 18 больных, оперированных по поводу инфицированного панкреонекроза.

Результаты патогистологического исследования операционного материала во второй группе во всех случаях свидетельствовали о гнойно-некротической деструкции.

В сыворотках крови доноров средний уровень МГ был в пределах $1033 \pm 30,5$ Ед/л ($2,69 \pm 0,079$ г/л), причем у мужчин он составил $939 \pm 41,1$ Ед/л ($2,44 \pm 0,107$ г/л), а у женщин – $1128 \pm 40,3$ Ед/л ($2,93 \pm 0,105$ г/л).

В ходе исследования в обеих группах пациентов с острым панкреатитом регистрировалось высоко достоверное ($p < 0,001$) снижение уровня МГ в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Таблица 2

Абсолютные (Ед/мл) и относительные (в % к контролю) концентрации альфа₂-макроглобулина в сыворотке крови больных с острым панкреатитом

МГ в сыворотке крови больных	1 группа	2 группа	Контрольная группа (доноры)
Всего Ед/мл %	n=74 805±14,5 77,9	n=18 615±47,2 59,5	n=80 1033±30,5 100
различия (P): с контролем между группами	<0,001 <0,020	<0,001	
Мужчины Ед/мл %	n=48 783±18,8 83,4	n=11 618±56,5 65,8	n=40 939±41,1 100
различия (P): с контролем между группами	<0,0011 <0,016	<0,001	
Женщины Ед/мл %	n=26 845±20,3 74,9	n=7 611±88,6 54,2	n=40 1128±40,3 100
различия (P): с контролем между группами	<0,001 <0,037	<0,001	

У пациентов первой группы при поступлении в стационар средние концентрации МГ были ниже контрольных цифр более чем на 20 % (805±14,5 Ед/л). Причем у женщин падение уровня МГ составило 25 %, а у мужчин – 17 %.

Еще более выраженное снижение средних значений МГ обнаружено у пациентов второй группы с деструктивными формами панкреатита, у которых концентрация МГ была более чем на 40 % ниже контрольной группы – 615±47,2 Ед/л, при этом у женщин средний уровень МГ был в два раза ниже, чем у женщин-доноров, а у мужчин – снижен только на одну треть от уровня ингибитора протеиназы у доноров-мужчин.

Полученные результаты позволили обнаружить различия по средним уровням МГ между группами пациентов с деструктивной и отечной формами панкреатита. Различия между сравниваемыми группами оказались выражены меньше, чем каждой из групп с нормальными значениями МГ, однако также были достоверны на уровне $p < 0,05$.

Сравнение данных между группами больных (первой и второй) с помощью графика кривой ROC-анализа (рис.) показывает, что точкой «отсечения» концентрации МГ является величина, равная или ниже 603 Ед/мл (1,57 г/л). Для теста на сывороточный МГ с этой пороговой величиной чувствительность об-

наружения деструктивного панкреатита еще до операции составляет $se=66,7\%$, при достаточно высокой специфичности диагностики ($sp=91,9\%$). Расчет площади под ROC-кривой характеризует диагностическую эффективность разработанного теста на МГ как модель хорошего качества ($AUC=79,3\%$).

Сходные или аналогичные значения диагностического теста на МГ были получены при раздельном гендерном исследовании: у мужчин пороговая концентрация 603 Ед/мл (1,57 г/л) соответствовала диагностическому тесту хорошего качества: $se=63,6\%$, $sp=89,6\%$, $AUC=74,8\%$. Для пациентов женского пола пороговая концентрация МГ составила 711 Ед/мл (1,85 г/л) ($se=85,7\%$, $sp=88,5\%$, $AUC=84,1\%$), что соответствовало диагностическому тесту очень хорошего качества.

Рис. ROC-кривая теста на альфа₂-макроглобулин у пациентов с осложненной и неосложненной формами острого панкреатита

Заключение. Определение порогового уровня МГ в сыворотке крови пациентов с острым панкреатитом при поступлении в стационар как у мужчин, так и у женщин позволяет своевременно уточнить диагноз деструктивного панкреатита и вовремя определить тактику лечения. В связи с этим рекомендуем включить диагностический тест на МГ в протокол диагностики осложнений острого панкреатита.

Литература

- Вашетко, Р. В. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы / Р. В. Вашетко, А. Д. Толстой, А. А. Курыгин [и др.]. – Санкт-Петербург : Питер, 2008. – С. 309.
- Дибиров, М. Д. Нарушение центральной и периферической гемодинамики при остром панкреатите / М. Д. Дибиров, Д. В. Ларичев, А. А. Юанов [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 7–11.
- Золотовская, Н. Б. Динамика тяжести состояния и органических дисфункций у пациентов с острым некротизирующим панкреатитом осложненным стресс-язвами с клинически значимым гастроинтестинальным кровотечением / Н. Б. Золотовская, И. Н. Лейдерман // Инфекции в хирургии. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 32–36.

- Зорин, Н. А. Роль белков семейства макроглобулинов в регуляции воспаления / Н. А. Зорин, В. Н. Зорина, Р. М. Зорина // Биомед. химия. – 2006. – Т. 52. – С. 229–238.
- Костюченко, А. Л. Неотложная панкреатология : справочник для врачей / А. Л. Костюченко, В. И. Филин. – СПб. : ДЕАН, 2000. – 475 с.
- Кубышкин, В. А. Острый послеоперационный панкреатит (состояние проблемы в многопрофильном институте) / В. А. Кубышкин, В. А. Вишневский, И. М. Буриев, А. В. Гаврилин // Эксперим. и клин. мед. – 2004. – № 3. – С. 59–63.
- Мартов, Ю. Б. Острый деструктивный панкреатит / Ю. Б. Мартов, В. В. Кирковский, В. Ю. Мартов. – М. : Медицинская литература, 2001. – С. 80.

8. Недашковский, Э. В. Принципы интенсивной терапии острого панкреатита в стадии острой токсемии / Э. В. Недашковский, С. В. Бобовник // Вестник интенсивной терапии. (Приложение к № 5). «Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии». – М., 2003. – С. 32–34.
9. Савельев, В. С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. – М.: «МИА», 2008. – 259 с.
10. Савельев, В. С. Панкреонекроз и панкреатогенный сепсис. Состояние проблемы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, Б. Р. Гельфанд, С. З. Бурневич // Анналы хирургии. – 2003. – № 1. – С. 12–19.
11. Савельев, В. С. Острый панкреатит / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // Клиническая хирургия. Национальное руководство / под ред. В. С. Савельева. – М.: «ГЭОТАРМедиа», 2009. – С. 196–229.
12. Таганович, Д. А. Причины летального исхода и определение тяжести течения острого деструктивного панкреатита : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Таганович Д. А. – Минск, 2007. – 21 с.
13. Третьяк, С. И. Динамическая шкала оценки тяжести состояния пациентов с острым панкреатитом / С. И. Третьяк // Белорусско-польские дни хирургии : сб. науч. тр. – Гродно, 2001. – С. 67–68.
14. Филимонов, М. И. Острый панкреатит : пособие для врачей / М. И. Филимонов, Б. Р. Гельфанд, С. З. Бурневич [и др.] ; под ред. академика РАН и РАМН В. С. Савельева. – Москва, 2000. – 60 с.
15. Berger, D. Management of abdominal sepsis / D. Berger, K. Buttenschoen // *Langenbecks Arch. Surg.* – 1998. – Vol. 383, № 1. – P. 35–43.
16. Blamey, S. Prognostic factors in acute pancreatitis / S. Blamey, C. W. Imrie, J. O'Neill [et al.] // *Gut.* – 1984. – Vol. 25, № 12. – P. 1340–1346.
17. Knaus, W. A. APACHE II: a severity of disease classification system / W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner, J. E. Zimmerman // *Crit. Care. Med.* – 1985. – Vol. 13, № 10. – P. 818–829.
18. Knaus, W. A. The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults / W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner [et al.] // *Chest.* – 1991. – Vol. 100, № 6. – P. 1619–1636.
19. Ranson, J. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis / J. Ranson, K. Rift Ind, D. Roses // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1974. – Vol. 139, № 1. – P. 69–81.
20. Zimmerman, J. Prognostic systems in intensive care: How to interpret an observed mortality that is higher than expected / J. Zimmerman, D. Wagner // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 47.

References

1. Vashetko R. V., Tolstoj A. D., Kurygin A. A., Stoiko Yu. M., Krasnogorov V. B. Ostryj pankreatit i travmy podzheludochnoj zhelezy. St.-Peterburg: «Piter»; 2008. P. 309.
2. Dibirov M. D., Larichev D. V., Juanov A. A. *Infekcii v hirurgii.* – *Infections in surgery.* 2010;8(2):7-11.
3. Zolotovskaja N. B., Lejderman I. N. *Infekcii v hirurgii.* – *Infections in surgery.* 2010;8(4):32-36.
4. Zorin N. A., Zorina V. N., Zorina R. M. *Biomed. Himija.* – *Biomed. chemistry* 2006;52:229-238.
5. Kostjuchenko A. L., Filin V. I. Neotlozhnaja pankreatologija. SPb.: «DEAN»; 2000. P. 475.
6. Kubyshekin V. A., Vishnevskij V. A., Buriev I. M., Gavrilin A. V. *Jeksperim. i klin. med.* – *The experimental. and a wedge. Med.* 2004;3:59-63.
7. Martov Ju. B., Podolinskij S. G., Kirkovskij I. I., Shhastnyj A. T. M.: «Meditsinskaya literature»; 2001. P. 80.
8. Nedashkovskij Je. V., Bobovnik S. V. *Vestnik intensivnoj terapii.* – *Journal of Intensive Care.* 2003;5:32-34.
9. Savel'ev V. S., Filimonov M. I., Burnevich S. Z. Pankreonekrozy. M.: «МИА»; 2008. 259 p.
10. Savel'ev V. S., Filimonov M. I., Gel'fand B. R., Burnevich S. Z. *Annaly hirurgii.* – *Annals of surgery.* 2000;1:12-19.
11. Savel'ev, V. S., Filimonov M. I., Burnevich S. Z. Ostryj pankreatit. V kn. «Klinicheskaya khirurgiya. Natsionalnoye rukovodstvo». Pod redaktsiyey V. S. Savelyeva. M.: «GEOTARMedia»; 2009. P. 196-229.
12. Taganovich D. A. Prichiny letal'nogo ishoda i opredelenie tjazhesti techenija ostromo destruktivnogo pankreatita. Minsk; 2007. P. 21.
13. Tret'jak S. I. Dinamicheskaya shkala otsenki tyazhesti sostoyaniya patsiyentov s ostrym pankreatitom. Belorussko-polskiye dni khirurgii: sb. nauch. tr. Grodno; 2001. P. 67-68.
14. Filimonov M. I., Gel'fand B. R., Burnevich S. Z., Orlov B. B., Cydenzhapov E. C. Ostryj pankreatit: Posobie dlja vrachej. Moskva; 2000. P. 60.
15. Berger D., Buttenschoen K. *Langenbecks Arch. Surg.* 1998;383(1):35-43.
16. Blamey S., Imrie C. W., O'Neill J., W. H. Gilmour W. H., Carter D. C. *Gut.* 1984; 25(12):1340-1346.
17. Knaus W. A., Draper E. A., Wagner D. P., Zimmerman J. E. *Crit. Care. Med.* 1985;13(10):818-829.
18. Knaus W. A., Draper E. A., Wagner D. P., Zimmerman J. E., Bergner M., Bastos P. G., Sirio C. A., Murphy D. J., Lotring T., Damiano A. *Chest.* 1991;100(6):1619-1636.
19. Ranson J., Rift Ind K., Roses D. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1974;139(1):69-81.
20. Zimmerman J., Wagner D. *Crit. Care Med.* 2000;28:47.

Сведения об авторах:

Зурнаджянц Виктор Ардоваздович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета; тел.: (8512)447496, 89033783606; e-mail: zurviktor@yandex.ru

Кчибеков Элдар Абдурагимович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета; тел.: (8512)447496, 89627518092; e-mail: eldar_76@inbox.ru

Коханов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биологической химии; тел.: (8512)447496; e-mail: kokhanov@mail.ru

Сердюков Максим Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета; тел.: (8512)447496; e-mail: agma@astranet.ru

Алексашина Дарья Сергеевна, аспирант; тел.: (8512)447496, 8(960)8607174; e-mail: darena8820@mail.ru

Луцева Оксана Алексеевна, аспирант; тел.: (8512)447496; e-mail: oksjarikova@mail.ru