

Bernard Organ Failure Score у процени најтежих облика акутног панкреатитиса

Тијана Глишић¹, Ана Шијачки¹, Горан Вуковић¹, Владимир Вукојевић¹, Александар Суботић²

¹Ургентни центар, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Општа болница, Добој, Босна и Херцеговина

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Упркос константним научним и клиничким истраживањима која би пружила бољи увид у разумевање природе и тока акутног панкреатитиса са својим локалним оштећењима која се одражавају на удаљене органске системе, и даље постоји висока стопа морбидитета и морталитета у области ове патологије панкреаса. Већина болесника искуси благ облик акутног панкреатитиса, који одликују веома мала оштећења органа и потпуни опоравак, док се код осталих манифестије тежак напад болести, који је удружен с оштећењима органа, односно локалним компликацијама, а одликује се неповољним прогностичким знацима и развојем системских компликација које се често завршавају смрћу болесника. Почетна процена тежине акутног панкреатитиса је веома значајна с аспекта лечења и прогнозе болести, а применом мултифакторских скоринг-система постиже се тачност од 70% до 80%.

Циљ рада Ова проспективна студија, изведена у Центру за ургентну хирургију Ургентног центра Клиничког центра Србије у Београду као део магистарског рада, имала је циљ да покаже да постоји повезаност у тачности предвиђања тежине акутног панкреатитиса и исхода болести применом *Bernard Organ Failure Score (BOFS)* и *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) Score*.

Методе рада У истраживању је учествовало 60 испитаника с акутним панкреатитисом који су систематски обрађени помоћу *APACHE II* и *BOFS* клиничких бодовних система.

Резултати Добијени резултати су указали на то да постоји високо статистички значајна корелација између вредности *APACHE II* скора и *BOFS*, и то од првог дана болести до коначног исхода лечења.

Закључак Концептуална једноставност *BOFS* даје предност у односу на *APACHE II* скор у надгледању болесника с најтежим облицима акутног панкреатитиса.

Кључне речи: акутни панкреатитис; *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II скор)*; *Bernard Organ Failure Score (BOFS)*

УВОД

Упркос константним научним и клиничким истраживањима која би пружила бољи увид у разумевање природе и тока акутног панкреатитиса (АП) са својим локалним оштећењима која се одражавају на удаљене органске системе, и даље постоји висока стопа морбидитета и морталитета. Ова болест, променљиве тежине, показује широк спектар анатомских, хистопатолошких и клиничких промена, током које већи број болесника искуси благи облик, док се код осталих манифестије тежак напад болести, који је удружен с оштећењима органа, односно локалним компликацијама, а одликује се неповољним прогностичким знацима и развојем системских компликација које се често завршавају смрћу болесника. И поред великог броја клиничких и експерименталних студија, тачан механизам којим различити етиолошки фактори изазивају напад АП још није разјашњен.

Према дефиницији, АП је акутни запаљењски процес панкреаса који може да захвати осталу регионална ткива или удаљене органске системе [1]. Почетна процена тежине АП је веома значајна с аспекта лечења и прогнозе. Применом мултифакторских скоринг-система постиже се тачност у процени тежине болести од 70% до 80%.

Историјски посматрано, најзначајнији је пионирски рад Џона Рансона у којем се први пут обратила пажња на способност мултифакторских

скоринг-система у препознавању високоризичних група пацијената. У његовом оригиналном раду из 1974. године описано је 11 фактора градационог система, а заступљеност најмање три неповољна прогностичка фактора било је довољно да сврста испитаника у групу болесника с тешким АП, док је већи број ових фактора представљао лошију прогнозу. Међутим, пошто је његово истраживање обухватило више од 70% болесника с АП тзв. алкохолне етиологије, овај систем је био недовољан за болеснике са билијарном етиологијом ове болести. Главни недостатак овог скоринг-система је у томе што је потребно да прође 48 сати од пријема у болницу да би могла да се процени тежина АП, што продужава време за које се оболели могу подвргнути специфичном лечењу или режиму испитивања.

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II скор) је развијен ради процене и мониторинга критичних болесника. Он је и мултифакторски систем који садржи ризике који су постојали пре настанка АП, виталне знаке и једноставне лабораторијске параметре. Вредност *APACHE II* скора се израчунава када се на вредност акутног физиолошког скора додају поени за године старости и поени за хронично стање здравља [2]. Предности овог скоринг-система су да се лако примењује, користан је за праћење развоја тешког облика АП и може се примењивати свакодневно. Највећа предност је то што омо-

тућава процену тежине болести одмах након пријема болесника, а недостатак то што се болесници старије животне доби лако класификују у групу особа са тешким обликом болести.

Bernard Organ Failure Score (BOFS) је скор који се користи у процени тежих облика АП. Састоји се од пет променљивих које прате вредности следећих функционалних система: кардиоваскуларни систем (систолни крвни притисак), респираторни систем (однос парцијалног притиска кисеоника у артеријској крви и инспираторне фракције кисеоника), централни нервни систем (Глазговска кома-скала), коагулациони систем (број тромбоцита) и функције бубрега (ниво креатинина у серуму). Клинички значајна дисфункција органа се означава нумерички, вредностима од 0 до 4, а описује као: 0 – нормално стање, 1 – блага дисфункција органа, 2 – средње тешка дисфункција органа, 3 – тешка дисфункција органа, 4 – екстремно тешка дисфункција органа.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да покаже да постоји значајна повезаност између *APACHE II* скора и *BOFS* у процени тачности предвиђања тежине АП и исхода болести.

МЕТОДЕ РАДА

У студији је учествовало 60 испитаника с АП који су болнички лечени на Одељењу хирургије и у Јединици хируршке интензивне неге Центра за ургентну хирургију Ургентног центра Клиничког центра Србије у Београду од 15. јануара 2006. до 15. јануара 2007. године. Болесници који нису били укључени у ово истраживање испуњавали су неки од следећих критеријума: млађи од 18 година, старији од 80 година, болесници са било којим малигним оболењем, болесници код којих је била контраиндикована примена контрастног средства због коронарног оболења срца или инсуфицијенције бубрега и познате алергије на контрастно средство. Сви болесници су систематски обрађени помоћу *APACHE II* скора, *Ranson* скора и *BOFS* и свима је начињена лабораторијска, ултрасонографска и *CT* (компјутеризована томографија) дијагностика. Праћени су ток болести, постоперациони ток за оперисане болеснике и исход болести који обухвата период болничког лечења. Услед смртних исхода међу испитаницима, број болесника се смањио током истраживања.

Од лабораторијских параметара важних за дијагностиковање, процену тока и исхода АП, свакодневно су мерени и анализирани: ниво амилазе у серуму, вредности лактат-дехидрогеназе, комплетна крвна слика, гликемија, вредности јонизованог серумског калцијума, електролитни баланс, ниво C-реактивног протеина (CRP), протеина C, антитромбина III, плазминогена и D-димера. Такође су редовно мерени артеријски крвни притисак, фреквенција рада срца, телесна тем-

пература и централни венски притисак, те вршене гасне анализе у артеријској крви.

За обраду података коришћене су методе дескриптивне статистике, методе за процену значајности разлике и логистичка регресија, као метод мултиваријантне статистике.

РЕЗУЛТАТИ

У овој проспективној кохортној студији, која је користила доступне параметре у предвиђању тежине и исхода АП, учествовало је 40 мушкараца (67%) и 20 жена (33%), што истовремено чини репрезентативни узорак јер се поклапа с подацима из референтне литературе. Главне етиолошке факторе међу испитаницима овог истраживања чиниле су болести билијарног система (58%) и употреба алкохола (27%), док су остали, ретки узроци били заступљени код 15% испитаника.

Одређивањем лабораторијских вредности *CRP*, као доказаног фактора у предвиђању тежине АП, утврђена је високо статистички значајна корелација његових нивоа измерених првог и другог дана болести и исхода

Табела 1. Корелација лабораторијских вредности *CRP* и исхода болничког лечења

Table 1. Correlation of laboratory values of CRP and treatment outcome

Параметар Parameter	Исход Outcome	N	\bar{X}	SD	SE
Старост Age	Ex	25	56.64	16.27	3.25
	A	35	52.91	14.45	2.44
<i>CRP 1</i>	Ex	25	235.400	133.965	26.793
	A	35	97.286	122.805	20.758
<i>CRP 2</i>	Ex	25	236.672	112.685	22.537
	A	35	128.569	89.272	15.090
<i>CRP 3</i>	Ex	25	220.476	106.098	21.220
	A	35	173.877	86.666	14.649
<i>CRP 7</i>	Ex	16	178.719	63.882	15.971
	A	31	153.258	74.103	13.309
<i>CRP 14</i>	Ex	11	177.945	66.195	19.959
	A	14	113.621	62.729	16.765
<i>CRP 28</i>	Ex	4	122.075	64.004	32.002
	A	4	127.575	66.181	33.090

CRP – C-реактивни протеин; *Ex* – умро; *A* – жив; *N* – број испитаника; \bar{X} – аритметичка средина; *SD* – стандардна девијација; *SE* – стандардна грешка

Табела 2. Корелација вредности *APACHE II* скора и исхода болничког лечења

Table 2. Correlation of values APACHE II score and treatment outcome

Параметар Parameter	Исход Outcome	N	\bar{X}	SD	SE
<i>APACHE II 1</i>	Ex	25	20.40	6.41	1.28
	A	35	14.54	5.45	0.92
<i>APACHE II 2</i>	Ex	25	21.16	6.47	1.29
	A	35	14.00	4.86	0.82
<i>APACHE II 3</i>	Ex	25	21.16	6.53	1.31
	A	35	13.09	5.12	0.87
<i>APACHE II 7</i>	Ex	16	18.31	4.63	1.16
	A	32	12.53	4.93	0.87
<i>APACHE II 14</i>	Ex	11	19.73	5.44	1.64
	A	15	13.80	4.46	1.15
<i>APACHE II 28</i>	Ex	4	18.50	6.45	3.23
	A	5	16.60	2.88	1.29

Табела 3. Корелација вредности BOFS и исхода болничког лечења
Table 3. Correlation of values BOFS and treatment outcome

Параметар Parameter	Исход Outcome	N	\bar{X}	SD	SE
BOFS 1	Ex	25	6.64	2.53	0.51
	A	35	4.26	4.10	0.69
BOFS 2	Ex	25	7.20	3.07	0.61
	A	35	4.00	3.69	0.62
BOFS 3	Ex	25	7.72	3.63	0.73
	A	35	3.26	2.98	0.50
BOFS 7	Ex	17	6.00	2.06	0.50
	A	32	2.81	2.66	0.47
BOFS 14	Ex	11	6.73	3.55	1.07
	A	15	3.20	1.97	0.51
BOFS 28	Ex	4	6.75	6.29	3.15
	A	5	3.40	2.30	1.03

Табела 4. Линеарне корелације APACHE II скора и BOFS током болничког лечења

Table 4. Linear correlations of APACHE II score and BOFS during the treatment

Дан Day	1	2	3	7	14	28
r	0.562**	0.724*	0.787**	0.715**	0.583**	0.860**
r	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002	0.006
N	60	60	60	48	26	8

* $p<0,05$; ** корелација је високо значајна ($p<0,01$)

* $p<0,05$; ** correlation is highly significant ($p<0,01$)

лечења ($p<0,01$) (Табела 1). Такође, забележена је високо статистички значајна корелација између вредности APACHE II скора од пријема болесника до четрнаестог дана хоспитализације и исхода лечења ($p<0,01$) (Табела 2). Идентичне резултате је показао и BOFS. Високо статистички значајна повезаност добијена је за вредности BOFS од пријема до четрнаестог дана хоспитализације и исхода лечења ($p<0,01$) (Табела 3). Током болничког лечења вредности APACHE II скора и BOFS су показале да постоји високо статистички значајна корелација у предвиђању тежине и исхода АП (Табела 4).

ДИСКУСИЈА

Могућност предвиђања тока и тежине АП један је од великих циљева бројних истраживања у овој научној области, будући да је то једини начин да се сазна шта ће се дешавати у природном току оболења. На симпозијуму у Атланти покушало се да се стандардизује терминологија и унапреди досад клинички релевантни класификациони систем у АП. Мултидисциплинарна група стручњака извукла је најбоље идеје из претходног симпозијума и удружила га с новим концептима и новом технологијом, како би развили класификациони систем који би се широко примењивао. Значај ових предиктора је у томе што би помогли клиничарима да оцене тежину АП што је раније могуће и примене оптимално лечење, верујући да рано агресивно лечење може смањити морбидитет и морталитет. Рани показатељи у предвиђању тежине АП укључују клиничке скоринг-системе, перитонеумску лаважу, серумске тестове (IL-6, CRP, полиморфонуклеар-

на еластаза, фосфолипаза А₂) и уринарне трипсиноген-активирајуће пептиде [1].

У последње време, са побољшањем разумевања патофизиологије АП, развијени су и почели су да се користе биолошки параметри с хипотезом да би било могуће прогнозирати тежину болести много прецизније и брже него помоћу мултифакторских скоринг-система. Различити тестови, рангирали од најједноставнијих (CRP) до оних за које су потребне софистициране методе (полиморфонуклеарна еластаза, трипсиноген-активирајући пептид), преплавили су медицинску литературу у последњих неколико деценија. Предност ових биолошких показатеља не огледа се само у чињеници да се могу применити у клиничкој пракси, већ и да омогућавају веома рану класификацију и прецизан мониторинг током болести, чиме помажу клиничарима да се што раније определе и примене оптимално лечење, верујући да рана агресивна терапија може смањити морбидитет, секвеле и морталитет болесника [3, 4, 5].

И поред проширеног знања, CT абдомена помоћу контрастног средства и даље је тзв. златни стандард у разликовању интерстицијално-едематозног и некротичног облика АП [6, 7].

Када се разматра расподела болесника по полу, у последњих пет деценија објављен је велики број студија са сличном процентуалном заступљеношћу испитаника оба пола, о чему говоре и радови Ланкиша (*Lankisch*) и сарадника [8].

Занимљиво је да је доминантна етиологија АП променљива и да током деценија постоје осцилације у процентуалној заступљености АП билијарне и алкохолне етиологије. У различитим временским периодима (1953-1970, 1980-1985, 1985-1993) посматрана је променљива заступљеност билијарне и алкохолне етиологије АП код болесника лечених у Центру за интерну медицину и хирургију Универзитета у Гетингену. Током последње деценије инциденција алкохолних АП се смањила, док су у већини болесници с обобљењима билијарног система, а процентуална заступљеност болесника са другим и непознатим етиолошким узроцима приближно је иста током различитих десетогодишњих периода [8].

Многе ретроспективне студије изведене на тему испитивања заступљености пола у односу на етиологију показале су да жене предоминирају међу болесницима са билијарним АП, и то у односу 1:3, док је у раду Тейлора (*Taylor*) и сарадника [9] тај однос 1:2,8.

Најпознатији показатељ акутне фазе и најчешће коришћен серумски параметар за мерење тежине АП је CRP. Значајно висока концентрација CRP у серуму, нарочито код болесника с тешким обликом АП, указала је на значај овог показатеља, који се једноставно открива. Са гледишта диференцијалне дијагнозе, јака повезаност CRP и појављивања панкреасне, односно перипанкреасне некрозе дозвољава разликовање акутног интерстицијалног едематозног панкреатита од некротичног облика, са сензитивношћу и специфичношћу од око 80% за сваки и укупном тачношћу у откривању панкреасне некрозе од 86%. Међутим, како су повишене нивоји CRP директна последица стимулације хепатоцита цитокинима, постоји временско зака-

шњење скока вредности у односу на интерлеукин 6 (*IL-6*) и интерлеукин 8 (*IL-8*) [10]. Подаци Бегера (*Beger*) и сарадника [11] и Гунаја (*Gunay*) и сарадника [12] говоре у прилог чињеници да је концентрација *CRP* значајно различита између благог и тешког облика АП током првих 48 часова, али не и у прва 24 часа.

До пре две деценије болесници с некротичним панкреатитисом често су умирали у првих неколико дана по пријему у болницу због развоја циркулаторног шока или оштећења плућа. Данас већина ових болесника преживи прву фазу болести, али 10-20% њих умре касније, после неколико недеља интензивне неге, услед сепсе или вишеструког оштећења органа. Исход тешког АП побољшао се последњих година највероватније захваљујући бољим дијагностичким методама, побољшаном интензивном и хируршком лечењу [13]. Од благог облика болести, преко мултиорганског оштећења, до сепсе и смрти, АП је поремећај који има бројне узроке, опширу патогенезу, неколико делотворних лекова и непредвидљив исход. Неопходност хируршког лечења болесника с АП је контроверзно питање, чијим се решавањем баве сви заинтересовани за ову врсту патологије. Још има контроверзних ставова у вези с временом када треба обавити операцију некротичног панкреатитиса. Интервенција се може извести рано, током првих седам дана или касније, током постакутне фазе у другој недељи болести. Чак и код органске дисфункције највећа интензивна потпомпа треба да се примени барем три дана. Код болесника који не одговарају на ову терапију операција се одгађа до друге недеље болести, а разлог за то је чекање док се не појави демаркација некротичног процеса [14].

Висок укупни *APACHE II* скор говори у прилог тежем облику АП, с последичним повећањем морбиди-

тета и морталитета. Тест је користан као рани прогностички индикатор тежине болести и у препознавању болесника које треба лечити у јединицама интензивне неге [7, 15]. *BOFS*, који се ређе примењује, показао је значајну употребну вредност и у другој и у трећој фази студије која се бавила изучавањем примене лексипафANTA, антагонисте фактора активације тромбоцита. Показано је да болесници с веома тешким обликом АП долазе на болничко лечење с оштећењима органа и евидентним синдромом системског запаљењског одговора. Приликом пријема код 44% ових болесника углавном су били заступљени показатељи оштећења дисајних органа (хипоксемија) [2]. Очигледно је да је већина одредница индивидуалног исхода болесника у тесној вези с оштећењима органа. *BOFS* би могао да представља извесну корекцију ка „индивидуализацији“ *APACHE II* скора, иако су ова два скора врло слична, јер индивидуални исход болести највише корелира с вишеструком дисфункцијом органа [16].

ЗАКЉУЧАК

Општи закључак овог истраживања, изведеног ради добијања најбржих и најпрецизнијих података о раној процени тежине АП помоћу бодовних система, био би да *BOFS* као скор-систем са знатно мање варијабли у односу на *APACHE II* скор може бити веома погодан за надгледање болесника с најтежим облицима АП и процену исхода лечења. Концептуална једноставност му даје малу предност у односу на *APACHE II* скор, с обзиром на то да истом вероватноћом показује корелацију у односу на исход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lankisch PG, Banks PA, editors. Pancreatitis. Berlin: Springer; 1998.
2. Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Ranson, Glasgow. APACHE II systems: is the score a bore? In: Malertheiner P, editors. Acute pancreatitis novel concepts in biology and therapy. Berlin: Blackwell Science; 1999. p.199-201.
3. Domínguez-Munoz JE, Caraballo F, García MJ. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicentre study. Br J Surg. 1991; 78:1230-4.
4. Gross V, Schölmerich J, Leser HG, Salm R, Lausen M, Rückauer K, et al. Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute-phase proteins C-reactive protein, alpha 1-antitrypsin, and protease inhibitor alpha 2-macroglobulin. Dig Dis Sci. 1990; 35:97-105.
5. Balthazar EJ. Acute pancreatitis assessment of severity with clinical and CT evaluation. Radiology. 2002; 223:603-13.
6. Simchuk EJ, Traveso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. Am J Surg. 2000; 179:352-5.
7. Robert JH, Frossard JL, Mermilliod B, Soravia C, Mensi N, Roth M, et al. Early prediction of acute pancreatitis: prospective study comparing computed tomography scans, Ranson, Glasgow, acute physiology and chronic health evaluation II scores and various serum markers. World J Surg. 2002; 26:612-9.
8. Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Petersen M, Lehnick D, Schirren CA, Köhler H, et al. Morbidity and mortality in 602 patients with acute pancreatitis seen between the years 1980-1994. Z Gastroenterol. 1996; 34(6):371-7.
9. Taylor TV, Rimmer S, Holt S, Jeacock J, Lucas S. Sex differences in gallstone pancreatitis. Ann Surg. 1991; 214:667-70.
10. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2002; 97:1309-18.
11. Beger HG, Warshaw AL, Russell RCG, Buchler M, Carr-Locke DL, Neoptolemos JP, Sarr MG, editors. The Pancreas. Oxford, UK: Blackwell Science; 1998.
12. Gunay G, Seyfi E, Kilicoglu G, Alper A, Saglam A. Computed tomography severity index, APACHE II score, and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis. J Pancreas. 2005; 6(5):562-7.
13. Bumbasirevic V, Milicevic M, Rankovic V, Pavlovic A, Djukic V, Radenkovic D, et al. Prevention and treatment of organ injury in acute pancreatitis. Acta chirurgica jugoslavica. 2003; 50(2):115-25.
14. Radenkovic D, Bajec Dj, Karamarkovic A, Stefanovic B, Milic N, Ignjatovic S, et al. Disorders of hemostasis during the surgical management of severe necrotizing pancreatitis. Pancreas. 2004; 29(2):152-6.
15. Taylor SL, Morgan DL, Denson KD, Lane MM, Pennington LR. A comparison of the Ranson, Glasgow, and APACHE II scoring systems to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis. Am J Surg. 2005; 189:219-22.
16. Glišić T. Značaj бодовних система у процени тежине i исхода акутног панкреатита [магистарска теза]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2008.

Bernard Organ Failure Score in Estimation of Most Severe Forms of Acute Pancreatitis

Tijana Glišić¹, Ana Šijački¹, Goran Vuković¹, Vladimir Vukojević¹, Aleksandar Subotić²

¹Emergency Room, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²General Hospital, Doboj, Bosnia and Herzegovina

SUMMARY

Introduction Despite intensive research, efforts and clinical investigations on pathogenesis of acute pancreatitis (AP) and system morbidity during the illness onset, mortality is still very high in the group of severe forms. A significantly high number of patients show moderate, self-limited forms of illness, with a minimal degree of systemic or local complications, with full recovery. However, some of them have a severe form, followed by a high percent of morbidity and mortality, and system organ failure. The distinction between mild and severe forms of AP within 24-48 hours of hospital admission is very important for the treatment of these patients. The usage of multifactorial scoring systems holds a lot of promise, reaching reliability in the disease severity estimation of approximately 70-80%.

Objective The main purpose of this prospective study was to assess the correlation of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) and the Bernard Organ Failure

Score (BOFS) scoring systems in estimation of disease severity and outcome prediction.

Methods Sixty patients with AP participated in the study, all of them scored with the APACHE II and BOFS scores. The results were used for integration of laboratory and clinical parameters.

Results In our study, we had a highly significant correlation between the APACHE II and BOFS scores from the disease onset until the end of treatment. There was a highly significant correlation between these two scores and the serum C-reactive protein concentration level.

Conclusion The concept of the BOFS score has more advantages than the APACHE II score in the patients with severe forms of AP with organ dysfunction.

Keywords: acute pancreatitis; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II Score); Bernard Organ Failure Score (BOFS)