

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ельский Иван Константинович

**ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

3.1.9 – хирургия

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Васильев Александр Александрович

Донецк- 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 Сравнительная характеристика оценочных шкал тяжести течения острого панкреатита и других прогностических критериев (Обзор литературы).....	13
1.1. Оценка тяжести течения острого панкреатита.....	13
1.2. Биохимические предикторы тяжелого панкреатита.....	33
ГЛАВА 2 Материал и методы исследования.....	42
2.1. Дизайн исследования.....	42
2.2. Общая характеристика больных.....	43
2.3. Лабораторные методы исследования.....	47
2.4. Инструментальные методы исследования.....	52
2.5. Статистическая обработка, анализ данных и прогнозирование.....	54
ГЛАВА 3 Оригинальная система раннего прогнозирования тяжести ОП.....	56
3.1. Общая характеристика исследования.....	56
3.2. Нейросетевой анализ в прогнозировании тяжести острого панкреатита.....	75
3.3. Отношение шансов выздоровления и рисков летальности у больных с острым панкреатитом.....	80
3.4. Разработка балльной оценки раннего прогнозирования тяжести течения ОП	87

ГЛАВА 4 Валидность оригинальной системы раннего прогнозирования летальности у больных с острым панкреатитом.....	89
4.1. Общая характеристика группы сравнения	89
4.2. Показатели информативности диагностических методов.....	93
4.3 Апробация полученных результатов.....	98
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	106
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Острый панкреатит (ОП) – одно из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта в структуре экстренной абдоминальной хирургии. Острый панкреатит занимает лидирующие позиции в экстренной абдоминальной хирургии по частоте возникновения, уступая только острому холецистит и острому аппендициту (Kurti F., 2020 г., Подлужный В.И., 2017 г.; Имаева А.К., 2020 г.; Huang P., 2020 г.; Munigala S., 2016 г.).

С 2000 г. доля острого панкреатита среди госпитализированных пациентов с острыми заболеваниями органов брюшной полости в Российской Федерации возросла с 13,5% до 23,6%, а послеоперационная летальность снизилась с 22,0% до 13,0%. Общая летальность при тяжелом остром панкреатите (ТОП) в Российской Федерации составляет 22,7-23,6% (Дарвин В.В., 2018 г.; Knudsen J.S., 2020 г.; Petrov M.S., 2019 г.).

В США ОП является ведущей причиной стационарного лечения среди заболеваний желудочно-кишечного тракта: более 275000 пациентов госпитализируются по поводу ОП ежегодно, что в совокупности обходится в 2,6 миллиардов долларов в год. Частота встречаемости ОП в США варьирует от 5 до 30 случаев на 100 000, и есть данные, что в последние годы заболеваемость неуклонно растёт. Общий уровень летальности при ОП в США составляет примерно 5% (Crockett S.D., 2018 г.; Krishna S.G., 2017 г.; Koutroumpakis E. et al., 2017 г.).

По другим данным, объём госпитализации больных с ОП в США с 2001 г. по 2014 г. увеличился с 65,38 до 81,88 на 100 000 населения (Krishna S.G. et al., 2017 г.; Koutroumpakis E. et al., 2017 г.; Gapp J. et al., 2019 г.; Somashekar G. et al., 2019 г.; Mitchell L. et al., 2019 г.; Brindise E. et al., 2019 г.).

Мировая статистика по летальности больных с ОП колеблется от 1,5 до 26,5% (Мурызина О.Ю., 2019 г.; Knudsen J.S., 2020 г.; Kaplan M., 2018 г.). При распространенных формах деструктивного панкреатита летальность находится в пределах 30-50%, при тяжелом некротическом панкреатите (ТНП) летальность составляет 27-45%, а общая летальность при ОП в мире варьирует от 5 до 10%. С каждым годом ОП «молодеет» и все чаще встречается среди трудоспособного населения. (Knudsen J.S., 2020 г., Petrov M.S. et al., 2019 г.; Зубарев П.Н. и соавт., 2009 г.; Данилов М.В., 2001 г.; Kaplan M. et al., 2018г.; Trivikraman R. et al., 2016 г.; Beger H.G. et al., 2003 г.).

Современное понимание лечебной тактики при ОП базируется на следующих постулатах: панкреонекроз развивается в ацинарных клетках за счет внутриклеточной активации пищеварительных ферментов, пациент обращается за помощью с уже свершившимся панкреонекрозом, первично панкреонекроз всегда стерилен. Ранняя летальность у больных с ТОП обусловлена синдромом полиорганной недостаточности. Поздняя летальность обусловлена преимущественно сепсисом и его осложнениями. ТНП сопровождается системными осложнениями, обусловленными проявлениями «цитокинового шторма». Воздействие на цитокиновую массу в период т.н. «терапевтического окна» в условиях специализированного центра существенно снижает раннюю летальность при ОП и значительно снижает число местных осложнений ТНП (Александрова И.В. и соавт., 2013 г.).

Такой подход возможен только при раннем прогнозировании ТНП. Для прогнозирования тяжести течения ОП, согласно клиническим рекомендациям, применяют различные клинические или лабораторные критерии (Дибиров М.Д., 2012 г.; Leppaniemi A., 2019 г.; Coccolini F., 2018 г.).

Традиционные способы оценки тяжести течения ОП, шкалы и системы с балльным оцениванием, требуют значительного времени и ресурсов для исполнения и не все из них обладают достаточной специфичностью к ОП. Практического хирурга интересует быстрая, недорогая и доступная в применении система определения тяжести и прогноза заболевания (Coccolini F., 2018 г.; Kaplan M., 2018 г.; Эктов В.Н., 2019 г.).

Учитывая распространенность ОП и наличие высокого риска тяжелого течения заболевания и летального исхода, для практического хирурга важным является в кратчайшие сроки выявить сочетания разных показателей, которые максимально достоверно описывают шансы на выздоровление и риск летальности у пациентов с ОП.

Ранняя диагностика ТНП является условием своевременной транспортировки больного в региональный специализированный центр для реализации преимуществ «терапевтического окна» и своевременных миниинвазивных оперативных вмешательств (Эктов В. Н., 2019 г.; Пугаев А. В. и соавт., 2019 г.).

Степень разработанности темы исследования

Современные литературные данные указывают на важную роль методов ранней диагностики тяжелого острого панкреатита. В то же время существующие методы ранней диагностики ТОП и прогнозирования исхода острого панкреатита не всегда отвечают требованиям клинической ситуации.

В современной литературе нет окончательного представления о «лучшем» методе прогнозирования тяжелого острого панкреатита. Для стратификации по степени тяжести ТОП практически во всех известных

клинических руководствах по лечению больных с ОП рекомендуют в первые часы работы с больным пользоваться общеклиническими критериями. Оценка динамики лечения по специальным шкалам производится спустя 24 часа пребывания больного в стационаре (Ушаков А.А., 2016 г.; Arif A., 2019 г.; Vinish D.B., 2017 г.; Al-Qahtani H.H., 2017 г.; Deherkar J.A., 2019 г.; Jin Myung Park, 2020 г.).

Согласно публикациям зарубежных авторов (Brisinda G. et al., 2011 г.; Bollen T.L. et al., 2012 г.; Phillip V. et al., 2011 г.; Dellinger E.P. et al., 2007 г., на сегодняшний день наиболее популярны (для «прикроватной» оценки ТОП) системы BISAP (Bedside Index of Severity in Pancreatitis), HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score), qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment). При лечении в ОИТ чаще используют другие шкалы SOFA, MODS, MARSHALL. Систему APACHE используют лишь как эталон сравнения с повседневно используемыми методиками.

Связь работы с научными программами, темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк, ДНР, и является фрагментом НИР кафедры хирургии и эндоскопии «Усовершенствование методов диагностики и лечебной тактики у больных с острыми заболеваниями панкреатобилиарной системы» (шифр работы УН 21.03.05).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк, ДНР, протокол № 3 от 22 марта 2017 г.; рекомендована к планированию проблемной комиссией «Хирургия» МЗ ДНР, протокол № 8 от 17 апреля 2018 г.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных тяжелым острым панкреатитом путём создания системы раннего прогнозирования тяжести течения острого панкреатита.

Задачи исследования:

1. Изучить причины неудовлетворительных результатов лечения больных с ТОП.
2. Изучить изменения лабораторных, эндоскопических и эхографических показателей у пациентов с ОП и выделить параметры, значимые для прогнозирования тяжести течения ОП.
3. Разработать математическую модель ОП и выявить предикторы летальности.
4. Предложить и внедрить балльную систему прогнозирования тяжести течения ОП.
5. Дать оценку эффективности предложенной методики и апробировать полученные результаты.

Объект исследования: больные с острым панкреатитом (К 85.X).

Предмет исследования: факторы раннего прогнозирования тяжести течения острого панкреатита.

Научная новизна полученных результатов

1. Получены новые научные данные о прогностической ценности лабораторных и инструментальных показателей у больных с острым панкреатитом.
2. Расширены научные сведения о предикторах летальности острого панкреатита.
3. Определены значимые комплексы параметров для раннего прогнозирования тяжелого острого панкреатита.

4. На основе выявленных критериев выполнена оценка отношений рисков летальности и шансов на выздоровление у больных с острым панкреатитом.

5. Разработана и внедрена в комплекс лечения оригинальная система раннего прогнозирования тяжести течения острого панкреатита.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

1. Выявлены предикторы летальности ОП.
2. Определены прогностически значимые комплексные факторы тяжести течения ОП.
3. Определена значимость предикторов летальности ОП, разработана и внедрена в клиническую практику балльная система оценки тяжести течения ОП.
4. Разработанная прогностическая шкала позволяет своевременно осуществлять выбор тактики лечения, направленную на снижение летальности у пациентов с ТОП.

Представленная в диссертации система раннего прогнозирования ОП внедрена в хирургических отделениях клиники хирургии и эндоскопии ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького на базе ГБУ «Центральная городская клиническая больница № 16 г. Донецка».

Основные положения и результаты диссертационной работы используются для обучения студентов 6 курса, врачей-интернов и ординаторов ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького.

Методы исследования: клинические (физикальное обследование пациента, сбор жалоб и анамнеза), лабораторные (общий клинический анализ крови, общий клинический анализ мочи, биохимический анализ крови), инструментальные (ультразвуковое и эндоскопическое исследования) и

статистические (обработка и анализ данных, нейросетевой анализ разработка и проверка прогностической системы на валидность).

Положения, выносимые на защиту

Факторы риска летального исхода у больных с ОП определяют вероятность развития тяжёлого ОП.

Раннее прогнозирование тяжести ОП основывается на комплексе клинико-лабораторных и инструментальных данных.

Своевременный прогноз тяжести течения ОП позволяет оптимизировать лечебную тактику.

Разработанная система раннего прогнозирования ОП валидна, имеет высокую чувствительность и специфичность.

Личный вклад соискателя

Автор самостоятельно обосновал актуальность темы диссертации, проанализировал степень разработанности темы исследования, сформулировал цель и задачи, провел детальный анализ доступной литературы, разработал дизайн и план исследования, непосредственно участвовал в обследовании и лечении пациентов проспективной основной группы и группы сравнения, выполнил ретроспективный анализ данных архивных историй умерших пациентов с ОП, находившихся на стационарном лечении в клинике госпитальной хирургии на базе ГБУ «ЦГКБ № 16 г. Донецка».

Автором самостоятельно выполнено формирование базы данных. Анализ и статистическая обработка полученной в результате исследования информации осуществлялась автором совместно с сотрудниками кафедры медицинской математики, физики и информатики ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО. По результатам исследования автором сформулированы выводы, положения, выносимые на защиту, а также практические рекомендации, написана рукопись диссертации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность диссертационного исследования базируется на достаточном числе (142 пациента с острым панкреатитом) и длительности (более пяти лет) исследования, методов анализа и строгих критериев включения и исключения в исследование. Количество обследуемых пациентов во всех группах статистически обосновано и достаточно для получения достоверных результатов. По дизайну проведено открытое когортное проспективно-ретроспективное исследование.

Комиссией по проверке состояния первичной документации диссертационной работы установлено, что имеющиеся результаты соответствуют определенным разделам диссертации, объективно подтверждают достоверность исследования. Выводы вытекают из полученных результатов и соответствуют фактическому материалу. В работе использованы современные методы исследований. Проверена достоверность проведенной статистической обработки. Анализ первичной документации свидетельствует о полной достоверности всех материалов, на изучении и обработке которых написана диссертация. Изложенные в работе сведения получены в результате исследования и обработки достоверных фактов. При сверке обобщенных данных с фактическими материалами обнаружено их полное соответствие.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на 50 Европейском Панкреатическом Клубе в Берлине (50th European Pancreatic Club 2018 – EPC 2018), на заседаниях Донецкого областного научного общества хирургов (2020, 2021 гг.); международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2018-2019 гг.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ в изданиях, в т.ч. 6 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, ДНР и зарубежных изданиях.

Объем и структура диссертации

Основной текст диссертации изложен на 136 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 31 рисунками. Список использованной литературы включает в себя 153 работы, среди которых 79 источников кириллицей, 74 – латиницей.

ГЛАВА 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОЦЕНОЧНЫХ ШКАЛ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И ДРУГИХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Оценка тяжести течения острого панкреатита

Острый панкреатит – одно из наиболее сложных и тяжелых заболеваний пищеварительной системы и по частоте возникновения занимает второе место среди всех острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, уступая лишь острому аппендициту и острому холециститу [22].

Согласно данным мировой статистики, в год заболеваемость острым панкреатитом составляет 1:100000 населения [23–27]. Возраст больных колеблется в широких пределах и зависит от причин развития панкреатита. Средний возраст возникновения острого небилиарного панкреатита – 39 лет, билиарного ОП – 69 лет [23–27].

Отсутствие единых клинико-лабораторных критериев, позволяющих дифференцировать асептический и инфекционный характер заболевания, распространенную и ограниченную форму поражения железы, является актуальной проблемой хирургической панкреатологии [58–61]. В связи с этим оценка тяжести течения острого панкреатита и расчет прогноза заболевания являются неотъемлемой частью ранней диагностики ОП и лечения. Большинство исследователей рекомендуют оценить прогноз течения заболевания в течение 24-48 часов от начала приступа острого панкреатита [30, 59–63].

Традиционно для оценки тяжести и прогноза клинического течения ОП используют различные балльные шкалы, среди которых наибольшее

распространение нашли: критерии по Ranson, APACHE II, Balthazar, Glasgow, Marshall, SOFA, MODS, HAPS, BISAP, а также шкала В.Б. Краснорогова [59, 64–66].

Неспецифические шкалы

APACHE II – широко применяемая во всем мире шкала оценки тяжести состояния (физиологическая оценка острых и хронических заболеваний) больного с любой патологией. Эта система является универсальной и почти за 50 лет применения, доказав свою высокую значимость и эффективность, шкала APACHE II является своего рода эталоном для оценки общего состояния пациента [62].

Шкала APACHE II содержит в себе 14 параметров: ректальная температура, среднее артериальное давление (САД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания, показатель фракции кислорода на вдохе (FiO_2), уровень кислотности артериальной крови – рН, Na^+ , K^+ , креатинин, гематокрит, лейкоциты. Многие из этих показателей являются не рутинными и дорогостоящими.

Данная шкала была предназначена для оценки тяжести состояния больных, поступивших в отделение интенсивной терапии с различными заболеваниями. В дальнейшем широкого распространения для оценки тяжести течения острого ОП шкала APACHE II не нашла, а её специфичность к ОП составила лишь 49% [44, 67].

Для окончательной объективной стратификации больных по степени тяжести течения панкреонекроза авторами рекомендовано в качестве стандарта использовать шкалу APACHE II в комплексе с определением в крови концентрации С-реактивного белка и компьютерной томографией (КТ) с внутривенным контрастным усилением [24].

По мнению М.В. Лысенко и соавт. [68], преимущество шкалы APACHE II в том, что её можно использовать для оценки тяжести состояния больного деструктивным панкреатитом, и для оценки эффективности проводимого лечения.

Таким образом, с помощью системы APACHE II можно оценить тяжесть состояния больного при любом заболевании в условиях отделения интенсивной терапии, однако рассчитать прогноз ОП и риск развития осложнений без дополнительных исследований невозможно.

В 1991 г. W.A. Knaus опубликовал новый вариант, названный APACHE III. Основными изменениями в этой системе явились: более подробная балльная оценка изменений кислотно-основного равновесия (с анализом уровня кислотности и парциального напряжения углекислоты), добавление новых биохимических маркеров (остаточный азот, билирубин, глюкоза, белок), и разработка собственной шкалы оценки неврологического статуса. Эти изменения, а также введение коэффициентов категории заболевания в конечном итоге еще более усложнили шкалу APACHE, а, следовательно, усложнили внедрение новой системы в клиническую практику, в том числе и у больных острым панкреатитом [67, 68]. Однако и эта система не нашла применения в стратификации больных с ОП по тяжести течения.

Для ранней оценки тяжести течения ОП и определения прогноза летальности также используется система SAPS (Simplified acute Physiology Score – упрощенная система оценки физиологической реакции).

Эта шкала была предложена в 1984 году, основная её цель сводится к упрощению традиционной методики оценки тяжёлых больных APACHE. В данном варианте используется 14 биологических и клинических показателей: возраст, частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), температура тела, самостоятельное дыхание (ЧДД), диурез, мочевины, гематокрит, лейкоциты, содержание K^+ и Na^+ , концентрация бикарбонатов крови (HCO_3^-) и шкала ком Glasgow. Перечисленные параметры в высокой степени отражают риск летальности у пациентов ОИТ.

Доказанным фактом является, что система Simplified Acute Physiology Score (SAPS) применима для прогноза клинического течения любого заболевания, в связи с тем, что она ориентирована на тяжесть интоксикации, вне зависимости от причины ее происхождения [60].

Для ОП количество баллов по системе SAPS менее 10 соответствует легкому течению заболевания, вдобавок к этому, при показателях 4 балла у больных ОП летальность вовсе отсутствует. 10 баллов и более демонстрируют тяжелое состояние пациента. Предполагается, что неблагоприятный исход ОП возможен при 10 баллах у 19% больных, при 20 баллах – у 50%, больше 21 балла – у 81% больных [61].

Разработчик системы SAPS J.L. Gall (1992 г.) определил, что при тяжести состояния, равной по шкале SAPS 20-24 балла, вероятность летальности в плановой хирургии составляет 13%, а в экстренной – 61% [61, 62].

В 1994 году была создана новая шкала острых физиологических состояний – SAPS II, которая является модификацией шкалы SAPS. Она используется для оценки общего состояния пациентов в ОИТ, и направлена на прогноз риска смертности, основываясь на 15 основных переменных факторов. По сравнению со шкалой SAPS исключены из анализа: концентрация глюкозы, уровень гематокрита, добавлены: содержание билирубина, наличие хронических заболеваний и причина поступления.

Также необходимо отметить, что балльная оценка по SAPS II может максимально оцениваться в 26 баллов, а по SAPS только в 4 балла. Таким образом, модифицированная система SAPS II является более точной в своём прогнозе летальности. Однако системы SAPS и SAPS II оказались более затратными и трудоёмкими в сравнении с APACHE и факторами Ranson. Также эти две системы предназначены для оценки состояния больных в отделениях интенсивной терапии, рассчитывают прогноз летальности, но не обеспечивают прогноз клинического течения и риск развития осложнений ОП.

Цель всех систем оценки состояния больных – это прогноз заболевания и оценка риска летального исхода. В связи с чем системы APACHE II и SAPS высокоспецифичны (90%) для прогноза положительного исхода, но менее чувствительны (50-70%) в отношении раннего предопределения летального исхода для больных ОП. Более того, эти системы чаще используются с целью

прогноза исхода и сопоставительного анализа групп пациентов, но не для оценки тяжести состояния отдельных больных. Поэтому они не могут быть шаблонной основой для принятия решения в клинической практике [24, 59, 61].

По мнению других авторов [69–71], для распознавания тяжести заболевания (при развитии органной дисфункции или местных осложнений) шкалы раннего оценивания пациентов с ОП являются недостаточными. Использование APACHE III и SAPS позволяет разделить гетерогенные группы пациентов и вычислить вероятный прогноз, что в свою очередь даст возможность оптимизировать лечебную тактику. Однако система APACHE III, которая более полно отображает физиологические данные, при поступлении больного имеет чувствительность для прогноза тяжелого панкреатита не более 61%. Только через 48 часов от манифестации ОП эти системы могут гарантировать высокую точность.

Более показательными в определении нарастания патологического процесса являются системы, которые позволяют анализировать степень органной дисфункции: шкалы Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS), система оценки полиорганной дисфункции и Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), последовательная оценка недостаточности органов.

MODS, рекомендованная J. Marshall и соавт. в 1995 г., рассчитывает параметры, которые свидетельствуют в пользу нарушений различных органных систем: мочевыделения, нервной, дыхания, кроветворения, сердечно-сосудистой. Однако, показатель функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) исключен из этого расчета, т.к., по мнению авторов системы, кровотечения в просвет ЖКТ в последние годы редко встречаются в клинической практике при ОП [72–74].

Общая оценка по шкале MODS представляет собой сумму баллов по каждой из 6-ти оцениваемых систем гомеостаза. Параметры, которые входят в расчет этой шкалы представлены в следующем порядке: изучение индекса оксигенации как соотношения парциального давления кислорода к фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси (P_{aO_2} / F_{iO_2}), концентрации креатинина,

билирубина, содержания тромбоцитов, шкала ком Glasgow и показателя PAR (pressure adjusted heart rate). PAR – комплексный параметр, рассчитанный на основании показателей САД, центрального венозного давления (ЦВД) и ЧСС. PAR рассчитывают по формуле (1.1):

$$PAR = ЧСС \times ЦВД/САД), \quad (1.1)$$

где: ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – среднее артериальное давление

Минимальная оценка по шкале – 0 баллов, максимальная – 26 баллов [72].

Авторы шкалы акцентировали своё внимание на том, что система MODS разработана для прогнозирования течения абдоминального сепсиса уже на фоне полиорганной недостаточности. Тяжесть органной дисфункции в любой момент измерения вышеуказанных параметров достоверно коррелирует с вероятностью летального исхода. Летальность при значении MODS 1-4 балла составляет 1%, при 5-8 баллов – 3%, при 9-12 баллов – 25%, при 13-16 баллов – 50%, при 17-20 баллов – 75%, при значениях более 20 баллов летальность составляет 100% [62].

Наравне с североамериканской системой MODS на согласительной конференции Европейского Общества Интенсивной Терапии в 1994 г. была рекомендована новая шкала, нацеленная на оценку тяжести состояния больных с сепсисом – SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment), опубликованная в 1996 г. SOFA используется для оценки и описания последовательности осложнений у критически больных пациентов. Изначально данная система называлась шкалой оценки тяжести органной дисфункции при сепсисе (The Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) Score), однако в дальнейшем ее название было изменено на шкалу динамической оценки органной недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment). Изменение этого названия было обусловлено осмыслением патогенеза ПОН и пониманием того факта, что ПОН может быть обусловлена не только сепсисом [59, 61].

В основу шкалы SOFA положена оценка дисфункции 6 органических систем: дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночной, коагуляционной, почечной и неврологической от легкой дисфункции (0 баллов) до тяжелой недостаточности (4 балла).

Функция дыхания оценивается по индексу оксигенации. Свойства гемостаза оцениваются на основании абсолютного концентрационного количества тромбоцитов в периферической крови. Концентрация общего билирубина в сыворотке крови отражает функциональное состояние печени. Гемодинамика характеризуется САД, которое рассчитывается по формуле (1.2).

$$\text{САД} = 0,42 \times \text{АД сист.} + 0,58 \times \text{АД диаст.}, \quad (1.2)$$

где АД сист. – систолическое артериальное давление, АД диаст. – диастолическое артериальное давление

Состояние центральной нервной системы оценивается, традиционно, по шкале ком Glasgow. Функция почек определяется по концентрации креатинина и суточному диурезу [61, 62].

Индекс SOFA соответствует сумме всех 6 показателей. Следовательно, чем выше балл оцениваемого показателя, тем больше недостаточность оцениваемой системы, а чем выше индекс – тем больше степень полиорганной недостаточности. Система SOFA позволяет, во-первых, объективно оценить эффективность интенсивных консервативных мероприятий, во-вторых, характеризовать больных для включения в клинические исследования или эпидемиологический анализ, в-третьих, определить в динамике тяжесть состояния каждого пациента.

Система SOFA используется для оценки полиорганной дисфункции не только при сепсисе, но и при других патологических процессах и критических состояниях (травма, шок любого генеза, инфаркт миокарда, отравления и т. д.), в том числе при остром деструктивном панкреатите. Применение данной шкалы выглядит рациональным в ОИТ [75].

Многие авторы [67–70, 73–75] сходятся во мнении, что выраженность различных синдромов системной воспалительной реакции при абдоминальной инфекции должна быть исследована как с помощью объективных систем оценки тяжести состояния (APACHE II-III, SAPS), так и шкалами полиорганной дисфункции/недостаточности (MODS, SOFA).

Доказано, что по сравнению с SAPS, шкала APACHE II у больных с абдоминальным сепсисом отличается более высокой чувствительностью [66]. Шкала оценки полиорганной дисфункции SOFA клинически значима, менее трудоемка для использования, чем шкала MODS, так как не требует определения показателя «производное давления и ЧСС» (PAR), катетеризации центральных вен и измерения центрального венозного давления.

Специфические шкалы

В настоящее время разработаны специфические шкалы оценки тяжести состояния больных с ОП, учитывающие морфологические и макроскопические показатели состояния поджелудочной железы по результатам ультразвукового исследования, компьютерной томографии и диагностической лапароскопии [71].

Технология любой из оценочных шкал состоит в раннем выявлении формирующейся или развившейся органной дисфункции. Наиболее признанными специфичными оценочными шкалами являются Ranson I и II, Balthazar, BISAP, HAPS.

Винник Ю.С. и соавт. подчеркивают, что на первой стадии лечебно-диагностического процесса, в течение 48 часов от манифестации ОП, рекомендуется оценить прогноз течения заболевания. С этой целью наиболее часто применяется прогностическая система J.H.C. Ranson, созданная в 1971-1972 гг. и ставшая в своё время первой многопараметрической системой оценки тяжести течения ОП [61].

Методом дискриминантного анализа J.H.C. Ranson и B.S. Pasternak определили корреляцию 43 параметров пациента с исходом заболевания. В результате проведенного исследования были выявлены 11 факторов риска или

т.н. прогностических критериев: возраст, содержание лейкоцитов, глюкозы в крови, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), снижение гематокрита, концентрация мочевины, уровень кальция, парциальное давление кислорода в артериальной крови (P_{aO_2}), дефицит оснований, расчетная потеря (секвестрация) жидкости.

Пять параметров рассчитываются при поступлении пациента и 6 – через 48 часов от госпитализации в стационар. Наличие менее 3 признаков указывают на легкое течение ОП (прогнозируемая летальность составляет менее 1%); диапазон от 3 до 6 признаков определяет среднюю степень тяжести (летальность до 40%); 7-9 признаков позволяют заподозрить тяжелое течение панкреатита с летальностью более 50%; 10-11 признаков предупреждают о вероятности развития фульминантного варианта ОП (летальность 95-100%) [61].

В 1982 г. J.H.C. Ranson модифицировал свою систему для дифференциального оценивания тяжести билиарного и небилиарного ОП, однако в прикладном использовании широкого признания модифицированная система не нашла. В то же время шкала Ranson, в своём первоначальном варианте, рассчитывает физиологические параметры в течение длительного пребывания больного в стационаре, в то время как для стратификации по оценке тяжести заболевания, как указывалось выше, необходимы первые 48 часов [61, 62].

Похожие прогностические критерии составляют систему Glasgow-Imrie. Данная система была разработана С.W. Imrie с соавт. (1984 г.) в Королевском госпитале г. Глазго (Шотландия), в связи с чем во многих литературных источниках эта система именуется шкалой Glasgow.

При определении факторов прогноза ОП в этой шкале учитываются такие критерии как: возраст пациента, уровень лейкоцитов, содержание глюкозы, мочевины, кальция плазмы, альбумина, лактатдегидрогеназы, АСТ, определение P_{aO_2} .

Авторы модифицировали шкалу Ranson, заменив гематокрит, дефицит оснований и секвестрацию жидкости сывороточным альбумином.

При определении у больного 3 и более критериев данной системы течение ОП оценивают, как тяжелое. Если этот показатель увеличивается, то заболевание протекает с развитием системных и внутрибрюшных осложнений, увеличением летальности, что в свою очередь и определяет высокую прогностическую значимость этой системы. Установлено, что для прогноза летального исхода шкала Glasgow-Imrie высоко коррелирует со шкалой Ranson [61, 62]. Из недостатков данной шкалы выделяют необходимость использовать всегда несколько расчетных параметров, при этом для их определения необходимы значительные временные затраты.

Еще один вариант оценки тяжести течения ОП был предложен в 1994 г. В.Б. Краснороговым. Система Краснорогова представляет собой ряд признаков, каждый из которых имеет различную корреляцию с исходом заболевания и, соответственно, неодинаковое значение в баллах. Максимальную балльную оценку получили следующие признаки: эпизоды слабости и головокружения, рвота «кофейной гущей», указание на недавние роды в анамнезе, мраморность кожи или цианоз, одышка – более 26 в минуту, вздутие живота в первые 12 часов, олигурия – менее 200 мл/сутки, лейкоцитоз – 16 Г/л и выше, мочевины в крови – выше 12 ммоль/л в срок до 24 часов, билирубин в крови – выше 40 мкмоль/л, «свежие» ЭКГ-признаки ишемии миокарда, серозный и геморрагический перитонеальный выпот до 6 часов от начала заболевания [63, 76].

У пациента рассчитывается сумма баллов, которая, при значении равном 0, указывает на легкое течение ОП, либо на отсутствие ОП в целом. При сумме баллов от 0 до 1 ОП признается «потенциально легким». При этом пациент не нуждается в интенсивной терапии ОИТ.

При сумме баллов от 1 до 2 ОП считается «потенциально тяжелым»: состояние пациента без интенсивной терапии будет прогрессивно ухудшаться с развитием осложнений.

При сумме баллов от 2 до 6 у больного диагностируется «тяжелый панкреатит».

Если же сумма баллов превышает 6, то вероятность летального исхода тяжелого острого панкреатита высока (морфологически соответствует субтотальному панкреонекрозу).

В связи с этим более доступна для скрининговой оценки степени тяжести течения ОП система, предложенная Ю.Г. Боженковым с соавт. в 2003 г. [77], которая позволяет определить прогноз течения ОП в первые 6 часов заболевания. Прогностическое значение такой шкалы заключается в следующем: наличие пяти клиничко-инструментальных признаков (многократная рвота, не приносящая облегчения; олиго- или анурия; шоковый индекс Альговера от 1 до 2; увеличение дорзовентральных размеров железы при ультразвуковом исследовании; наличие выпота при лапароскопическом исследовании) или двух клиничко-инструментальных и двух клиничко-лабораторных критериев (гипергликемия более 10 ммоль/л; содержание гемоглобина более 150 г/л) указывает на наличие ОП средней тяжести или тяжелого течения.

При выявлении меньшего количества вышеуказанных критериев в первые 6 часов от начала ОП прогноз течения заболевания следует считать легким. К недостаткам такого способа оценки следует отнести отсутствие критериев для прогноза развития осложнений ОП и прогноза течения.

В отечественной литературе [60–62, 77] упоминается также прогностическая система ОП, разработанная А.В. Пугаевым и Е.Е. Ачкасовым, которая интегрирует в себе модификацию комплекса прогностических критериев Ranson и шкалы Краснорогова. Прогноз тяжести течения ОП при этом определяют на основании анализа 16 критериев (12 клинических и 4 лабораторных) в течение первых 48 часов заболевания. Наличие у пациента 9 и

более клинико-лабораторных критериев свидетельствует о прогнозе тяжелого течения острого панкреатита, от 4 до 8 критериев – средней степени тяжести, а при 4 критериях и менее следует прогнозировать легкое течение заболевания.

Важно, что 14 из указанных критериев можно анализировать уже в первые сутки заболевания, и это отражает скрининговый характер разработанной прогностической системы. Необходимо отметить, что такие клинические критерии, используемые в прогностической системе А.В. Пугаева и Е.Е. Ачкасова, как гастростаз и наличие воспалительного парапанкреатического инфильтрата, всегда свидетельствуют о средней степени тяжести или тяжелом течении воспаления поджелудочной железы (ПЖ) [59, 77, 78]. Однако, и эта шкала определяет лишь течение заболевания, но не дает оценку вероятности развития осложнений и прогноза заболевания.

Достоверную информацию о тяжести поражения органа и течения заболевания позволяет выявить компьютерная томография, выполнение которой целесообразно как в фазе энзимной токсемии, так и при развитии гнойно-некротических осложнений.

В 1994 г. E.S. Balthazar была предложена система оценки объема интра- и экстрапанкреатических изменений, соответствующая 5 степеням тяжести и позволяющая определить прогноз течения заболевания, возможность развития осложнений и смерти больного.

Стратификация ОП по системе Balthazar основывается на изменениях, которые выявляются при КТ. К этим критериям относятся: состояние паренхимы ПЖ, оценка размеров ПЖ, воспалительные изменения паренхимы и перипанкреатической жировой клетчатки, наличие перипанкреатических жидкостных скоплений и процент поражения паренхимы ПЖ некрозом [79–81].

Так при выявлении неизменной паренхимы ПЖ, что оценивается в 0 баллов (класс А по Balthazar), ОП отсутствует. При определении изменений выделяются три варианта течения заболевания: легкий панкреатит (класс В или С по Balthazar) – без панкреонекроза и некроза перипанкреатической клетчатки,

ОП средней степени тяжести (класс D или E по Balthazar) – без панкреонекроза, но с наличием жидкостного скопления, обусловленного некрозом ПЖ, и тяжелый панкреатит, который характеризуется некрозом поджелудочной железы (зона в ПЖ не накапливающая контраст при болюсном введении) [81, 82].

Согласно результатам исследования Vollen T.L. et. all [83], было установлено, что прогностическая точность систем оценки тяжести по СКТ является аналогичной клиническим шкалам. Следовательно, автор исследования не рекомендует использовать СКТ при поступлении пациента, если целью является оценка степени тяжести острого панкреатита.

Система Balthazar имеет прогностическую значимость спустя 4-5 суток от начала ОП. Компьютерная или магнитно-резонансная томография с внутривенным болюсным контрастированием показана для больных с уже установленным тяжелым ОП и применяется не ранее 72 часов от начала болезни. Данное исследование не является скрининговым [84].

Также нашли распространение две другие специфические системы оценки тяжести острого панкреатита: шкала BISAP (The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) и HAPS (The Harmless Acute Pancreatitis Score).

Шкала BISAP, предложенная Wu et al. в 2008 г., является довольно новой и используется для раннего определения риска летального исхода и тяжести течения острого панкреатита. Согласно данной шкале, пациентов можно разделить на две группы: с высоким и низким риском летального исхода. Критерии, включающиеся в расчет этой системы: азот мочевины крови (> 25 мг/дл), нарушение сознания (Шкала ком Glasgow < 15 или нарушение сознания), наличие или отсутствие признаков синдрома системного воспалительного ответа, возраст больного (> 60 лет), наличие или отсутствие плеврального выпота [85].

По данным Anum A., Farhat J., Khalid R. [86], данная шкала сравнивается многочисленными исследованиями с другими методами классификации больных с ОП, например, критериями Ranson. В данном случае оба метода

демонстрируют схожие результаты по тяжести острого панкреатита. По чувствительности и прогностической ценности система BISAP не уступает шкалам APACHE II, Ranson и Marshall, однако с ее помощью довольно нелегко отличить пациентов с транзиторной и постоянной органной недостаточностью в первые часы госпитализации и, следовательно, дифференцировать умеренный и тяжелый ОП [87–90].

Пять параметров, необходимых для расчета шкалы BISAP, просты, диагностически значимы, не требуют значительных затрат. Преимущества BISAP – специфичность к острому панкреатиту, высокая корреляция со шкалой APACHE II, минимальное количество параметров оценки общего состояния. Однако, эта система является чувствительной только для пациентов с уже развившейся органной дисфункцией.

Система HAPS, разработанная группой исследователей Каролинского университета (Швеция) в 2011 г., является наиболее простой системой стратификации больных с ОП, которые не нуждаются в интенсивной терапии. HAPS основана на отсутствии у пациента перитонеальной симптоматики при нормальных значениях гематокрита и сывороточного креатинина. Специфичность шкалы HAPS для прогнозирования нетяжелого ОП составила 96,3% (95% ДИ: 81,0-99,9). По мнению авторов, шкала HAPS – это информативный способ выявления нетяжелого ОП и может быть дополнительным инструментом в клинической дифференцировке различных форм ОП на ранних сроках. Однако данная шкала имела низкую чувствительность – 28%, что является существенным недостатком при простоте использования [91].

Также создатели шкалы HAPS ограничили анализ группами больных легким или тяжелым ОП, исключив пациентов с умеренным течением заболевания. Перитонеальная симптоматика как прогностический признак в значительной мере субъективен, при его ложноположительной оценке искажается точность идентификации легкого ОП. Поэтому некоторые авторы [74, 75, 78], применяя систему HAPS, под симптомами перитонита понимают не

только клинические признаки раздражения брюшины, но и эхографические признаки выпота в брюшной полости.

Согласно данным Al-Qahtani H.H. et al., данный способ оценки тяжести ОП эффективен для быстрой идентификации пациентов с нетяжелым ОП. Среди преимуществ выделяется быстрота выполнения, однако высокой корреляции с прогностическими признаками Ranson система не нашла и не может использоваться для прогноза течения заболевания и риска развития осложнений [92].

По данным зарубежных авторов [93–95], одним из наиболее достоверных признаков воспаления, применимым к выявлению тяжелого ОП, считается С-реактивный белок. В своём исследовании Aaron D. Stirling [93] доказал, что при значении этого показателя >90 мг/дл в момент поступления пациента с ОП или значение >190 мг/дл через 48 часов от момента поступления определяет тяжелую степень заболевания с максимальной точностью. Также среди отечественных авторов, Кляритская И.Л. и соавт. [62, 96] отмечает, что с применением в диагностике ОП С-реактивного белка своевременно идентифицируется панкреонекроз. В исследовании отмечена прямая зависимость между показателями С-реактивного белка и масштабом поражения поджелудочной железы у больных с панкреонекрозом.

В тоже время Mohan Joshi et all [97] подчеркивает, что С-реактивный белок, хоть и является показательным признаком воспаления ПЖ, следует рассматривать как дополнительный инструмент, который помогают клиническому наблюдению и физическому обследованию для прогнозирования осложнений и прогноза ОП, и не должен использоваться в качестве отдельного параметра.

По данным Ушакова А.А. и соавт. [52], изучение С-реактивного белка как предиктора острого воспаления ПЖ допустимо использовать в том случае, если невозможно применить многопараметрические шкалы. По мнению других авторов [95–97], С-реактивный белок не обладает чувствительностью к ОП и повышается, как правило, спустя только 48 часов после начала заболевания, что

ограничивает использование этого метода в расчете прогноза заболевания и риска развития осложнений.

Другими достоверными маркерами тяжелого ОП являются биохимические маркеры острого воспаления: эластаза гранулоцитов, фактор некроза опухоли, прокальцитонин, сывороточный трипсиноген, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и интерлейкин-10. Однако, и последние не относятся к способам экстренной диагностики, являются дорогостоящими и носят скорее доказательный характер в выборе той или иной прикладной системы оценки и прогнозирования [60].

Преимущества и недостатки прогностических и оценочных шкал, используемых у больных с ОП, представлены в Таблице 1.1.

Таблица 1.1-Преимущества и недостатки прогностических и оценочных шкал, используемых у больных с ОП

Шкала	Преимущества	Недостатки
1	2	3
Система JNC Ranson	Позволяет выявить тяжелое течение ОП	Имеются параметры, которые не соответствуют медико-экономическим стандартам
APACHE II	Эталонная прогностическая шкала для оценки состояния больного	<ul style="list-style-type: none"> – Ряд параметров не рутинные, дорогостоящие и длительны в исполнении – Имеет уровень погрешности 15% – Не является специфичной шкалой ОП – Не позволяет прогнозировать развитие осложнений ОП – Используется только у тяжелых больных в условиях ОИТ

Продолжение Таблицы 1.1.		
Шкала Glasgow-Imrie	Прогноз летального исхода у больных с ОП	– Оценка возможна не ранее, чем через 48 часов с момента поступления больного – Не позволяет прогнозировать развитие осложнений ОП
Система SAPS	– Высокая точность прогноза летального исхода при сепсисе	Неспецифична для пациентов с ОП
Шкала MODS	– Позволяет проводить динамическую оценку для больных с ПОН	– Неспецифична для пациентов с ОП – Система специфична только для пациентов с уже развившейся ПОН
Шкала SOFA	Позволяет отслеживать динамику в состоянии пациента	– Не является прогностической системой для определения прогноза осложнений и клинического течения ОП – Неспецифична для пациентов с ОП – Система специфична только для пациентов с уже развившейся ПОН
Система ВБ Красногова	– Имеет дифференцированный индивидуальный подход к пациенту – Критерии прогноза не являются затратными	Не позволяет оценить прогноз ОП и риск развития осложнений

Продолжение Таблицы 1.1.		
Система Боженкова	Имеет небольшое количество прогностических критериев	Не позволяет оценить прогноз течения ОП и риск развития осложнений
Система АВ Пугаева и ЕЕ Ачкасова	Отслеживает динамику состояния больных	Не позволяет оценить прогноз течения ОП и риск развития осложнений
Шкала ES Balhtasar	Имеет высокую точность определения клинической формы ОП	– Определяется спустя 4–5 суток от начала заболевания – Исследование не является скрининговым – Не позволяет оценить прогноз ОП и риск развития осложнений
Шкала BISAP	– Имеет 5 простых параметров для расчета – Система специфична для больных с ОП	Система является чувствительной только для пациентов с уже развившейся органной дисфункцией
Шкала HAPS	– Имеет 3 простых параметра для расчета – Обладает быстрой идентификации пациентов с нетяжелым ОП	Перитонеальная симптоматика как прогностический признак в значительной мере субъективен

Таким образом, шкала Ranson достаточно чувствительна для определения тяжести ОП, но оценка возможна после наблюдения в течение 48 часов. Это ограничивает раннее выявление тяжелого панкреатита и начало интенсивной терапии.

Система APACHE II дает возможность определить тяжесть заболевания в первые сутки наблюдения за больным и является более точной, чем шкала Ranson, но намного сложнее ее.

Формирование прогноза на основании APACHE II возможно через 48 часов от момента поступления пациента. Этих недостатков лишена шкала BISAP, в которую включены критерии SIRS [62].

Подтвердить тяжелое течение заболевания можно с помощью шкалы SOFA, а идентифицировать больных легким ОП в течение 30 минут обследования позволяет система HAPS.

Главным недостатком шкалы MODS является отсутствие индивидуального подхода к пациенту, в то время как, шкала SOFA определяет факторы прогноза для каждого больного. Однако, не являясь специфичной шкалой оценки тяжести ОП, SOFA не позволяет прогнозировать риск развития осложнений у больных с ОП.

Системе оценки тяжести Краснорогова характерен дифференцированный индивидуальный подход к пациенту. Однако, при простоте прогностических критериев, которые являются не затратными и могут быть выявлены в первые часы от момента госпитализации пациента, система не позволяет прогнозировать вероятность развития осложнений.

Другие биохимические показатели, такие как прокальцитонин, метгемальбумин, маркеры активации протеазы и воспалительной реакции (гранулоциты, эластаза), имеют высокую прогностическую ценность для оценки тяжести ОП, но не являются рутинными лабораторными исследованиями [98].

Наиболее объективным инструментальным методом диагностики ОП и его осложнений признана КТ с определением КТ-индекса тяжести (CT severity index – CTSI) [80]. Основанная на КТ-признаках шкала E.S. Balhtasar позволяет оценивать тяжесть заболевания и формировать прогноз развития осложнений. Однако, компьютерная или магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием позволяет добиться точной оценки степени тяжести болезни не ранее 72 часов от ее начала и противопоказана при почечной недостаточности, тяжелой соматической патологии, непереносимости контрастного вещества и пр.

Таким образом, способы оценки тяжести больных с ОП такие как системы J.H.C. Ranson, APACHE II, APACHE III, системы Краснорогова, Боженкова, системы А.В. Пугаева и Е.Е. Ачкасова, BISAP и HAPS позволяют выявить тяжесть клинического течения ОП, имеют высокую чувствительность к ОП и возможность проводить ежедневный скрининг. Но вместе с тем эти системы требуют значительного времени и ресурсов для исполнения. А.В. Попов и соавт. также отмечают, что система APACHE II позволяет определить тяжесть заболевания непосредственно в день обращения пациента и является более точной, чем шкалы Ranson и Glasgow-Imrie, однако требует значительных затрат и сложнее в применении [98]. К этой же группе можно отнести и шкалу E.S. Balhtasar. Шкалы Glasgow-Imrie, SAPS, MODS и SOFA в основном рассчитывают летальность и степень ПОН у критически тяжелых больных, данные системы оценки тяжести не являются специфичными для больных с ОП.

Стратификацию по степени тяжести ОП необходимо производить в первые часы от госпитализации больного с применением любых доступных лабораторных и инструментальных критериев. И только после 24 часов пребывания больного уже в стационаре оценка динамики лечения производится по специальным шкалам [62].

В связи с вышеизложенным шкала оценки тяжести ОП должна определять состояние пациента от момента поступления и до исхода

заболевания. Практического хирурга будет интересовать доступная, недорогая, простая в применении система определения тяжести острого панкреатита. Для хирургов временной фактор играет ключевую роль в определении тактики, а, следовательно, улучшает прогноз заболевания. Чем раньше станет возможным рассчитать прогноз и риск развития осложнений ОП, тем быстрее и рациональнее будет произведена оптимизация лечения.

1.2 Биохимические предикторы тяжелого панкреатита

При ОП повреждение поджелудочной железы может оставаться локализованным, распространяться на близлежащие ткани или приводить к системному воспалению за счет активации каскадов цитокинов. Путь, по которому местное повреждение поджелудочной железы распространяется до системного воспаления, не полностью изучен [99, 100]. Несмотря на полноценное лечение, у 15% больных ОП имеет тяжелое течение, при котором уровень летальности достигает 2,9% [99–102].

Прогнозирование тяжести ОП и классификация пациентов с высоким риском перехода к ТОП важны для планирования начального уровня помощи больным. В клинической практике необходима точная система оценки тяжести ОП для прогноза ТОП [101, 102].

Все шире признается важная роль нарушения обмена веществ при ОП. Согласно данным некоторых зарубежных авторов [102, 103, 104], факторы, указывающие на метаболические нарушения, такие как диабет, гипертриглицеридемия, патологическое ожирение, дефицит витамина D и более высокое, чем обычно соотношение аполипопротеинов В к А-I в сыворотке крови, тесно связаны с тяжестью и прогнозом ОП.

По данным Jin Myung Park et al. [99], инсулинорезистентность оказывает значительное влияние на прогноз и тяжесть ОП. Также известно, что инсулинорезистентность является т.н. хроническим воспалительным статусом слабой степени [103], и считается, что она играет патогенную роль в некоторых других воспалительных заболеваниях, включая ОП.

Новым суррогатным маркером инсулинорезистентности и связанных с ней метаболических аномалий является индекс триглицерид-глюкозы (TyG). Концепция индекса TyG возникла в результате исследования, которое продемонстрировало, что триглицериды, присутствующие в скелетных мышцах, обратно коррелируют как с чувствительностью к инсулину скелетных мышц, так и с действием инсулина на все тело [104].

Индекс TyG рассчитывается по формуле (1.3):

$$\text{TyG} = \frac{(\text{триглицериды} \times \text{глюкоза})}{2} \quad (1.3)$$

где триглицериды – концентрация триглицеридов крови натощак в мг/дл, глюкоза – глюкоза крови натощак в расчете мг/дл

По данным отечественных и зарубежных авторов [100–107], нормальным значением индекса TyG принято считать интервал 3,98–4,49.

Индекс TyG считается предиктором диабета, гипертонии, неалкогольного жирового гепатоза и сердечно-сосудистых заболеваний [99, 102 – 104]. Однако мало что известно о связи между индексом TyG и тяжестью ОП. В своём исследовании Jin Myung Park et al. [99] описывают повышение индекса TyG у группы пациентов с ТОП, в то время как в группе пациентов с легким течением ОП этот индекс оставался в пределах своих нормальных значений. Также показатели индекса TyG были выше у пациентов, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ), чем у пациентов, которым таковая госпитализация не была показана.

Jin Myung Park et al. [99] наглядно доказали, что индекс TyG, суррогатный маркер инсулинорезистентности и метаболических нарушений, существенно связан с ТОП. Кроме того, была выявлена связь между индексом TyG и ТОП независимо от наличия диабета, или других маркеров острого воспаления у участников исследования. Исследователи продемонстрировали,

что включение индекса TuG в модель, состоящую из традиционных факторов риска, значительно улучшило диагностику ТОП.

Отмечается, что это исследование было первым, посвященным изучению клинической применимости индекса TuG для прогнозирования риска ТОП [99, 107, 108].

Согласно данным Santhi Swaroop Vege [114] и Wu B.U. [116], наиболее значимыми биохимическими показателями в оценке прогноза ОП являются: гематокрит, С-реактивный белок, азот мочевины и креатинин.

Острый панкреатит характеризуется значительной потерей третьего пространства, что приводит к гемоконцентрации и высокому гематокриту. Исследования, оценивающие гематокрит как предиктор тяжести ОП, показали разные результаты [114–116]. Расхождения могут быть связаны с различиями в показателях, выбранных в качестве порогового значения, и времени, в которое они были получены. Несмотря на эти различия, выявлено, что нормальный или низкий гематокрит при поступлении и в течение первых 24 часов обычно связан с более легким клиническим течением [115, 116].

По данным Wu B.U., Johannes R.S., Sun Xia et al. [115], в большой когорте пациентов серийные измерения азота мочевины крови были наиболее надежным рутинным лабораторным тестом для прогнозирования летальности при ОП. Для каждого увеличения азота мочевины на 5 мг/дл в течение первых 24 часов скорректированное отношение шансов составило 2,2 [115, 116]. Последующее исследование показало, что уровень азота мочевины 20 мг/дл или выше при поступлении был связан с повышенным риском летального исхода по сравнению с уровнем азота менее 20 мг/дл. Кроме того, любое увеличение этого показателя через 24 часа также было связано с высоким риском летальности [116, 117].

В исследовании Muddana V., Whitcomb C. David, Khalid A. et al. [117] у пациентов с ОП значение креатинина $>1,8$ мг/дл в течение первых 48 часов высоко прямо коррелировало с вероятностью развития панкреонекроза. Таким

образом, повышение креатинина сыворотки в течение первых 48 часов может быть использовано для верифицирования ТОП.

Однако в работе немецких исследователей Lankisch P.G., Weber-Dany B., Hebel K., Maisonneuve P., Lowenfels B.A. [118] не было обнаружено этой связи, хотя в их наблюдениях нормальный креатинин имел высокую отрицательную прогностическую ценность для развития панкреонекроза. Авторы предположили, что нормальное значение креатинина при отсутствии осложнений ОП устраняет необходимость в проведении компьютерной томографии брюшной полости в момент обращения пациента.

Расхождение между двумя исследованиями могло быть связано с более низкой распространенностью панкреонекроза в немецком исследовании, что могло привести к более низкой прогностической ценности.

Для прогнозирования тяжести панкреатита разными авторами [113–117] было изучено множество других сывороточных маркеров, включая: пептид активации трипсиногена (ПАТ) в моче, прокальцитонин, полиморфно-ядерную эластазу, амилазу, липазу, глюкозу в сыворотке, кальций в сыворотке, прокарибоксипептидазу-В, пептид активации карбоксипептидазы В, сывороточный трипсиноген-2, фосфолипаза А-2, сывороточный амилоидный белок-А, вещество Р, антитромбин III, фактор активации тромбоцитов, интерлейкины 1, 6 и 8, фактор некроза опухоли-альфа или рецептор растворимого фактора некроза опухоли, различные генетические полиморфизмы.

Однако тесты для большинства этих маркеров не являются широкодоступными, и их тестовые характеристики недостаточно изучены. Исключениями являются тест на прокальцитонин, тест ELISA на ПАТ в моче и тест на анионный трипсиноген в моче, которые, вероятно, станут коммерчески доступными [116–118].

Прокальцитонин является наиболее быстрым общим реагентом острой фазы. По данным Kylänpää-Bäck M.L., Takala A., Kemppainen E. et al. [119], в валидационном исследовании тест с прокальцитониновой полоской имел

точность 86% для прогнозирования тяжелого ОП. В то же время, по мнению авторов, ПАТ является на сегодняшний день наиболее изученным активирующим пептидом при ОП. Европейское многоцентровое исследование показало, что чувствительность ПАТ с мочой составляет 58%, а специфичность – 73% в течение 24 часов с момента появления симптомов [119].

С-реактивный белок является одним из реагентов острой фазы, вырабатываемых печенью в ответ на повышение концентрации интерлейкина-1 и интерлейкина-6. Его достоверность для прогнозирования тяжести ОП изучалась при поступлении пациентов через 24, 48 и 72 часа. Разными зарубежными исследователями [113, 115, 117] было выявлено, что через 48 часов чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность составляли 80%, 76%, 67% и 86% соответственно, при пороговом значении 150 мг/л. Уровень С-реактивного белка неуклонно растет в зависимости от тяжести панкреатита. В связи с чем его диагностическая ценность неоспорима [115, 117].

По мнению Staubli S.M., Oertli D., Nebiker C.A. [120], С-реактивный белок по-прежнему считается «золотым стандартом» с пороговым значением 150 мг/мл через 48 часов после начала заболевания. В то же время прокальцитонин и интерлейкин-6 не используются на регулярной основе. Большинство других маркеров, включая белки острой фазы (липополисахарид-связывающий белок, сывороточный амилоидный белок, пентраксин-3), цитокины (интерлейкин-8, фактор некроза опухоли-альфа, фактор ингибирования миграции макрофагов), пептиды активации протеаз поджелудочной железы (пептид активации трипсиногена, пептид активации карбоксипептидазы-В, трипсин иммунореактивности), антипротеазы (1- α -антитрипсин), адгезия молекулы (циклический аденозин монофосфат-1, селектины, Е-кадгерин) и ферменты, происходящие из лейкоцитов (прокарбоксипептидаза, эластаза полиморфнонуклеарных гранулоцитов), высоко прямо коррелировали с вероятностью развития ТОП, однако не применялись в повседневной практике [118–120].

Согласно данным биохимических исследований в 2020 г. F. F. van den Berg [121], С-реактивный белок и критерии АРАСНЕ-II были наиболее показательными предикторами (41 и 42 исследования пациентов соответственно), за которым следует интерлейкин-6 (18 исследований) и прокальцитонин (16 исследований). Суммарная чувствительность и специфичность интерлейкина-6 при пороговом значении 50 нг/мл (4 исследования) в первый день составили 87% (доверительный интервал (ДИ): 69-95%). Для сравнения, суммарная чувствительность и специфичность обычно используемых маркеров составляли 53% (ДИ: 35-71%) и 82% (ДИ: 74-88%), соответственно, для С-реактивного белка при пороге 150 мг/л (8 исследований) – 72% (ДИ: 64-79%) и 77% (ДИ: 67-84%) – для критериев АРАСНЕ-II в 1-ый день (20 исследований). В данном исследовании [121] было выявлено, что суммарная чувствительность для интерлейкина-6 была значительно выше, чем для С-реактивного белка в 1-ый день наблюдения ($p = 0,03$), со сравнимой специфичностью ($p = 0,71$). Кроме того, суммарная специфичность для интерлейкина-6 была значительно выше, чем для С-реактивного белка на 2-й день ($p = 0,02$), в то время как чувствительность существенно не различалась ($p = 0,14$). Мета-регрессия не показала значительных различий в чувствительности или специфичности между показателем интерлейкина-6 на 1-ый день и суммарных баллов АРАСНЕ-II (8 баллов) на первый день, хотя специфичность была значительно выше по сравнению с АРАСНЕ-II на второй день ($p = 0,02$) при сопоставимой чувствительности.

Таким образом, основным выводом исследований F. F. van den Berg [121] явилось положение о том, что интерлейкин-6 при поступлении пациента является более наглядным маркером среднетяжелого или тяжелого острого панкреатита по сравнению с обычно используемыми маркерами, такими как С-реактивный белок и критерии АРАСНЕ-II. Предыдущие исследования показали, что уровни интерлейкина-6 в сыворотке достигают пика примерно через 36 часов после появления симптомов и остаются повышенными в течение

не менее 5 суток у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ОП, в отличие от пациентов с легким течением ОП, у которых данный показатель остается низким.

Кроме того, т.н. «новые» биомаркеры ОП такие как копептин, трипсиноген-2, панкреатическая эластаза показали хорошие результаты, однако необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, могут ли они сыграть роль в будущем. Различные причины, по которым новые маркеры тяжести заболевания не используются в повседневной жизни, включают низкую точность, громоздкие лабораторные методы и высокую стоимость [119–121].

На сегодняшний день оценка гематологических индексов (ГИ) нечасто используется для прогноза тяжести ОП. Однако, в обзоре публикаций отечественных авторов [122 – 126] отмечаются исследования, доказывающие высокую диагностическую ценность этого метода.

Так, например, В.А. Сипливый и соавт. [123] в исследовании ГИ у больных с перитонитом отмечает, что ГИ у выживших и умерших больных с перитонитом значимо не отличались ни в один из периодов наблюдений. Однако при изучении индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов к СОЭ была выявлена обратная корреляционная связь с неблагоприятным исходом. В другой своей работе В.А. Сипливый [124] уже доказывает, что такой ГИ, как «общий показатель интоксикации», является информативным индексом в диагностике инфицированного панкреонекроза. При значении этого параметра более 1,2 вероятность выявления у больного инфицированного панкреонекроза составляет 71,43% и увеличивается пропорционально увеличению значения показателя интоксикации.

Способы выявления риска развития осложнений при ОП билиарной этиологии с использованием интегральных гематологических показателей отличаются следующие преимущества: 1) простота и быстрота математических расчётов; 2) развёрнутый анализ крови может выполнить любая лаборатория хирургического стационара; 3) возможность чёткого прогнозирования течения

патологического процесса в первые 24 часа после начала лечения, позволяющего эффективно производить коррекцию стартовой терапии [125]. Этот способ позволяет объективно и быстро определить риск развития осложнений патологического процесса, что в дальнейшем позволяет корригировать стартовую терапию, определить необходимость оперативного вмешательства и, в случаях высокого риска развития осложнений, назначить усиленную антибактериальную и дезинтоксикационную терапию [126, 127].

А.В. Тарасенко и соавт. [120] при изучении ГИ у пациентов с острым некротическим панкреатитом отмечают, что наступление неблагоприятного исхода у пациентов с некротизирующим панкреатитом высоковероятно в случаях роста основных коэффициентов уровня иммунореактивности (индексы Кальф-Калифа, Островского, сдвига лейкоцитов Н. Яблучанского более чем в 17, 8 и 6 раз по отношению к норме соответственно).

Таким образом, среди всех описанных выше предикторов ТОП достоверным индикатором признан С-реактивный белок, однако информативность этого показателя достигает диагностического уровня спустя 96 часов от начала заболевания. Другие биохимические показатели, такие как интерлейкин-6, прокальцитонин, метгемальбумин, маркеры активации протеазы и воспалительной реакции (гранулоциты, эластаза, фактор некроза опухоли), имеют высокую прогностическую ценность для идентификации тяжести ОП, но настолько сложны в определении, имеют низкую точность, громоздкие лабораторные методы и высокую стоимость, что практически недоступны для исследования в лабораториях районных и городских больниц. Такие маркеры как прокальцитонин, индекс триглицерид-глюкозы, копептин, трипсиноген-2, панкреатическая эластаза не используются в ежедневной практике, тем более в оценке динамики процесса, имеют довольно низкую точность, громоздкие и дорогие лабораторные методы. Оценка ГИ на сегодняшний день является нечасто используемым методом прогнозирования ОП, хотя и обладает необходимыми для хирурга быстротой исследования и простотой в расчете.

В идеале предикторы ТОП должны быть одиночными, специфичными для панкреатита маркерами с высокой точностью и быстрым временем оборота, а сочетание нескольких высокоточных биомаркеров (таких, как интерлейкин-6) может быстро определять подходящую стратегию для пациента.

В связи с чем критерии прогнозирования ОП должны определять состояние пациента от момента поступления и до исхода заболевания. Для хирургов временной фактор играет ключевую роль в определении тактики, и, следовательно, улучшает прогноз заболевания. Чем раньше станет возможным спрогнозировать риск развития ТОП, тем быстрее и рациональнее будет произведена оптимизация лечения.

Анализ актуальной литературы демонстрирует многие нерешенные и спорные вопросы в реализации современных подходов к ранней диагностике и прогнозированию острого панкреатита с позиции выработки основных критериальных показателей. Обоснование рациональной тактики и диагностики у больных с ОП позволит обеспечить индивидуальный характер терапии, спрогнозировать последствия острого панкреатита и улучшить качество жизни больных.

Все вышеизложенное и побудило нас к изучению данной темы и к разработке системы раннего прогнозирования тяжести течения ОП с использованием не затратных и легкодоступных критериев.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Дизайн исследования предполагал оценку 142 пациентов с острым панкреатитом (проспективная оценка 122 пациентов и ретроспективная оценка 20 архивных историй умерших больных с диагнозом тяжелой острой панкреатит). Создана электронная база данных (проспективно-ретроспективное исследование). Оценке подлежало: клиническая картина заболевания с определением нозологии, оценка лабораторных показателей с расчетом гематологических индексов интоксикации (ГИИ) при поступлении, инструментальных методов исследования (эхография и эндоскопия), вариантов оперативного лечения (миниинвазивные операции, одно-двухэтапные оперативные вмешательства), сроков пребывания в стационаре и исходов.

Работа с больными проводилась на основе их информированного согласия в соответствии с Международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993 г.)

Критерии включения больных в исследование: 1. Больные, поступающие в стационар с острым панкреатитом; 2. Возраст больных от 18 лет.

Критерии исключения: 1. Возраст больных младше 18 лет; 2. Беременность; 3. Кахексия и ВИЧ; 5. Отказ больного от исследования; 6. Коморбидные состояния в стадии декомпенсации.

Для постановки диагноза и мониторинга заболевания использовали исследования в соответствии с принятыми клиническим стандартами: лабораторные исследования, ультразвуковую и эндоскопическую диагностику.

2.2. Общая характеристика больных

Исследование проводили на базе клиники хирургии и эндоскопии ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России в течение 2018-2022 гг. Проспективно обследовано 122 пациента (82 пациента основной группы и 40 пациентов группы сравнения) в возрасте от 25 до 90 лет с диагнозом острый панкреатит (К 85.X), ретроспективно в группе сравнения проводилась оценка 20 архивных историй болезней умерших пациентов с диагнозом тяжелый острый панкреатит. Исследование носило комбинированный характер (проспективно-ретроспективное).

В исследовании принимали участие пациенты с подтвержденным диагнозом острый панкреатит, при условии подписанного информированного согласия пациента.

Из 82 пациентов основной группы, принимавших участие в исследовании, 47 (57,3%) были мужчины, 35 (42,7%) – женщины. 10 больных, поровну мужчин и женщин, относились к возрастной группе – от 25 до 30 лет. В возрастной группе от 31 года до 40 лет преобладали ($p = 0,032$, критерий χ^2) мужчины – 15 больных (18,1% от всех исследуемых), женщин было только 5 (6,0%). В возрасте от 41 года до 50 лет обследовано 6 пациентов – 2 мужчин и 4 женщины. В исследовании участвовали 20 пациентов в возрасте от 51 года до 60 лет – 13 мужчин и 7 женщин. 17 человек (10 мужчин и 7 женщин) относились к группе «старшего» возраста (61-70 лет). В возрасте от 71 года до 80 лет приняли участие в исследовании 7 пациентов (2 мужчин, 5 женщин). 3 пациента (2 женщины и 1 мужчина) относились к самой старшей возрастной группе – от 81 года до 90 лет. Значимых гендерных различий в этих возрастных группах не выявлено.

Заболевание имело сопоставимую распространенность среди мужчин ($n = 47$ (57,3%) и женщин ($n = 35$ (42,7%). В возрастной группе от 31 до 40 лет преобладали ($p = 0,032$, критерий χ^2) мужчины – 15 пациентов (18,1% от всех исследуемых), женщин – 5 (6,0% от всех исследуемых).

Средний возраст пациентов составил $51,4 \pm 16,2$ года. Средний койко-день составил $7,7 \pm 5,3$ суток, 68,3% (n = 56) участников исследования являлись лицами трудоспособного возраста (Таблица 2.1).

Таблица 2.1-Распределение обследованных пациентов по возрасту и полу

Возраст (лет)	Количество больных n (%)	Пол		Критерий χ^2 *
		Мужчины	Женщины	
		n (%)	n (Me%)	
25-30	10 (12,2%)	5 (6,0%)	5 (6,0%)	p = 0,745
31-40	20 (24,4%)	15 (18,1%)	5 (6,0%)	p = 0,032
41-50	6 (7,3%)	2 (2,4%)	4 (4,9%)	p = 0,678
51-60	20 (24,4%)	13 (15,9%)	7 (8,5%)	p = 0,233
61-70	17 (20,7%)	10 (12,2%)	7 (8,5%)	p = 0,609
71-80	7 (8,5%)	2 (2,4%)	5 (6,0%)	p = 0,440
81-90	3 (3,7%)	1 (1,2%)	2 (2,4%)	p = 1,000
Всего	82 (100,0%)	47 (57,3%)	35 (42,7%)	p = 0,086

Примечание: * – интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей [86]

Все пациенты поступали в отделение в экстренном порядке. В 28% (n = 23) заболевание имело билиарный генез, в 72% (n = 59) случаев – небилиарный. 9 больных переносили тяжелый панкреатит (3 – билиарной и 6 – небилиарной этиологии). Острый небилиарный панкреатит чаще (p = 0,007, критерий χ^2) был выявлен у мужчин. Погрешности в питании были основными причинами возникновения ОП – в 26,8% (n = 22) наблюдений. Употребление алкоголя приводило к развитию ОП в 65,9% (n = 54) случаев. У пациентов с патологией желчевыводящих путей преимущественное значение в дебюте заболевания имело также нарушение питания – в 18,3% (n = 15) случаев.

В структуре сопутствующей патологии у 54 пациентов (65,9% (55,3%-75,7%)) преобладали сердечно-сосудистые заболевания, при чем у 14 пациентов – ишемическая болезнь сердца, функциональный класс 2.

Заболевания печени (цирроз, жировая дистрофия, хронический гепатит, в том числе В, С) наблюдались у 49 (59,8%) пациентов (ДИ 49,0%-70,1%), в 8 случаях наблюдения у больных был выявлен сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, прочие эндокринные нарушения наблюдались у 2 (2,4%) пациентов (ДИ 0,2%-6,9%). Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки были верифицированы у 6 (7,3%) пациентов (ДИ 2,7%-13,9%). Хронические заболевания мочевыделительной системы наблюдались у двух (2,4%) пациентов (ДИ 0,2%-6,9%). У 6 (7,3%) пациентов (ДИ 2,7%-13,9%) были выявлены хронические болезни легких. Заболевания опорно-двигательного аппарата и заболевания нервной системы были определены у 4 (4,9%) пациентов (ДИ 1,3%-10,6%) и 10 (12,2%) пациентов (ДИ 6,0%-20,1%) пациентов соответственно.

В 8,5% случаев ($n = 27$) наблюдений коморбидные расстройства затрагивали две и более системы органов (Таблица 2.2)

Таблица 2.2-Распределение обследованных пациентов по сопутствующей патологии*

Сопутствующие заболевания	Количество больных	
	n	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы	54	65,9
Заболевания печени (цирроз, жировая дистрофия, хронический гепатит, в том числе В, С)	49	59,8
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	8	9,8
Прочие эндокринные болезни	2	2,4
Язвенная болезнь желудка, ДПК	6	7,3
Хронические заболевания мочевыделительной системы	2	2,4

Продолжение Таблицы 2.2.		
Хронические болезни легких	6	7,3
Заболевания опорно-двигательного аппарата	4	4,9
Заболевания нервной системы	10	12,2

Примечание: * – интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей [121]

Группа сравнения – 60 пациентов (в том числе 20 умерших пациентов) была сопоставима с основной группой исследования (82 пациента) по всем характеристикам, кроме летальности, которая в этой группе была в 6 раз выше.

Мужчин в группе сравнения было 41 (68,3%), женщин – 19 (31,6%). Средний возраст всех пациентов группы сравнения составил 51 (средний возраст $51,0 \pm 12,3$ года), сроки пребывания в стационаре варьировали от 2 до 14, и в среднем составили 8 суток, летальность – 31,6% (Таблица 2.3).

Таблица 2.3-Характеристика пациентов с ОП (группа сравнения)

Показатели	Количество пациентов	Сравнение с основной группой исследования (p)
Мужчины, количество	41	0,1
Женщины, количество	19	0,09
Возраст, лет	51	0,106
Сроки пребывания в стационаре, суток	8	0,456
Летальность, %	31,6	<0,001

Из 142 пациентов, принимавших участие в диссертационном исследовании, больных с ОП было 113 (79,5%), с ТОП – 29 (20,5%).

Пролечено консервативно 141 пациент с ОП: из них умерло 24, летальность составила 16,9%.

Оперировано 10 пациентов, из них одноэтапные операции выполнены у 6 больных, многоэтапные операции выполнены 5 пациентам.

2.3. Лабораторные методы исследования

В обследовании больных с ОП придерживались стандарта специализированной медицинской помощи взрослым при остром панкреатите (диагностика и лечение) от 10 февраля 2022 г. [133], а также рекомендаций, разработанных национальными рабочими группами по пересмотру международной классификации острого панкреатита, предложенной в Атланте в 1992 году и обновленных в 2012 году [130, 131, 132] и Всемирного общества экстренной хирургии (WSES), разработанными и опубликованными в июне 2019 года [36, 37].

Стратификацию больных по степени тяжести острого панкреатита проводили при поступлении больных в стационар по критериям классификации Атланты 1992 года и обновленных в 2012 году [130, 131, 132].

Анализ крови и мочи, биохимические лабораторные исследования выполнялись в клинической и биохимической лабораториях ГБУ «ЦГКБ № 16 г. Донецка».

Оценивали общий клинический анализ крови (ОАК) по следующим показателям: лейкоцитарная формула, эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, гематокрит, СОЭ; биохимический анализ крови: билирубин, сывороточная альфа-амилаза, фосфатаза, липаза, АЛТ, АСТ, тромбоциты, креатинин, остаточный азот, мочевины; специфические маркеры воспаления: С-реактивный белок.

Общий клинический анализ мочи (ОАМ) включал в себя оценку: диастазы мочи, плотности, количества белка, уратов, бактерий, содержания лейкоцитов и эритроцитов в поле зрения.

Описанные исследования выполнялись по общепринятым стандартам и методикам обследования больного с острой хирургической патологией. Все лабораторные показатели оценивались в динамике.

Также использовали прикроватный аппаратный мониторинг (O_2 , CO_2 , оценивали среднее АД, пульсометрия, SpO_2 , рассчитывали внутрибрюшное давление).

Острый панкреатит считали доказанным, если при характерной клинической картине имелись повышение уровня сывороточной α -амилазы в два раза и более и эхографические признаки ОП или его местных осложнений (неотграниченные и ограниченные жидкостные скопления, парапанкреальная инфильтрация).

Перитонеальную симптоматику считали положительной при наличии характерной клинической картины и любого количества выпота в брюшной полости, подтвержденного при УЗИ или при лапароцентезе.

Кроме рутинных методов исследования крови и мочи для оценки тяжести интоксикации пациентов при поступлении проводили вычисления гематологических индексов интоксикации (ГИИ) [8, 134, 135] по следующим формулам:

Для расчета гематологического индекса (ГИИ-0) В. Островского использовали формулу 2.1:

$$\text{ГИИ-0} = \frac{с + п + ю + \text{миел.} + \text{плазм.}}{м + л + э}, \quad (2.1)$$

где с – сегментоядерные нейтрофилы, п – палочкоядерные нейтрофилы, ю – юные формы миелоцитов, миел. – миелоциты, плазм. – плазматические клетки, м – моноциты, л – лимфоциты, э – эозинофилы

Нормальным значением ГИИ-0 считали $13,1 \pm 0,2$ [8, 136].

Индекс интоксикации Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко (ГИИ-1) определяли по формуле 2.2:

$$\text{ГИИ-1} = \frac{0,1 \times \text{Лейк.} \times \text{нейтр.}}{100 - \text{нейтр.}}, \quad (2.2)$$

где Лейк. – содержание лейкоцитов, нейтр. – содержание нейтрофилов
 Нормальным значением ГИИ-1 считали величину $<1,8$ [8].

Классический индекс интоксикации Кальф-Калифа (ГИИ-2) определяли по формуле 2.3:

$$\text{ГИИ-2} = \frac{(4 \times \text{миел.}) + (3 \times \text{ю}) + (2 \times \text{п} + \text{с}) \times (\text{пл} + 1)}{(\text{м} + \text{л}) \times (\text{э} + 1)}, \quad (2.3)$$

Нормативная величина ГИИ-2 в зависимости от возраста колеблется от $0,62 \pm 0,09$ до $1,6 \pm 0,5$ и даже до 1–3 усл. ед., значение ГИИ-2 $2,7 - 3,7 \pm 0,67$ усл. ед. соответствует легкой степени интоксикации, $3,6 - 4,8 \pm 0,53$ усл. ед. – средней степени, $5,8 - 8,5 \pm 1,4$ – тяжелой степени, ГИИ-2 $>8,6$ усл. ед. указывает на крайне тяжелую степень.

Индекс интоксикации Рейса (ГИИ-3) вычисляли по формуле 2.4:

$$\text{ГИИ-3} = \frac{\text{с} + \text{п} + \text{ю} + \text{миел.}}{\text{м} + \text{л} + \text{э}}, \quad (2.4)$$

Нормальным является значение ГИИ-3 от $1,0 \pm 0,5$ до $1,6 \pm 0,5$ [8].

Ядерный индекс интоксикации Г.Д. Даштаянца (ГИИ-4) определяли по формуле (2.5):

$$\text{ГИИ-4} = \frac{\text{м} + \text{ю} + \text{п}}{\text{с}} \quad (2.5)$$

Нормальным является значение ГИИ-4 $0,05$ [8].

Индекс интоксикации Гаркави (ГИИ-5) рассчитывали по формуле (2.6):

$$\text{ГИИ-5} = \frac{\text{л}}{\text{с}} \quad (2.6)$$

Нормальным является значение ГИИ-5 $0,3 - 0,5$ [136].

Индекс иммунореактивности (ГИИ-6) определяли по формуле (2.7):

$$\text{ГИИ-6} = \frac{\text{л} + \text{э}}{\text{м}} \quad (2.7)$$

Нормальным является значение ГИИ-6 – $13,1 \pm 0,2$ [8, 136].

Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ГИИ-7) рассчитывали по формуле (2.8):

$$\text{ГИИ-7} = \frac{\text{л}}{\text{м}} \quad (2.8)$$

Нормальное значение составляет $5,34 \pm 0,59$ [8, 136].

Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ГИИ-8) определяли по формуле (2.9):

$$\text{ГИИ-8} = \frac{\text{л}}{\text{э}} \quad (2.9)$$

Нормальное значение составляет $8,73 \pm 1,26$ [8, 136].

Индекс соотношения эозинофилов и лимфоцитов (ГИИ-9) вычисляли по формуле (2.10):

$$\text{ГИИ-9} = \frac{\text{э}}{\text{л}} \quad (2.10)$$

Нормальное значение составляет $0,05 \pm 0,005$ [8, 136].

Для определения индекса соотношения лейкоцитов и СОЭ (ГИИ-10) использовали формулу (2.11):

$$\text{ГИИ-10} = \frac{\text{л} \times \text{СОЭ}}{100}, \quad (2.11)$$

Нормальное значение составляет $1,87 \pm 0,76$ [8, 136].

Для определения индекса соотношения агранулоцитов и СОЭ (ГИИ-11) использовали формулу (2.12):

$$\text{ГИИ-11} = \frac{\text{л} + \text{м}}{\text{СОЭ}} \quad (2.12)$$

Нормальное значение составляет $8,90 \pm 0,17$ [8, 136].

Лимфоцитарный индекс (ГИИ-12) рассчитывали по формуле (2.13):

$$\text{ГИИ-12} = \frac{\text{л}}{\text{н}}, \quad (2.13)$$

где л – количество лимфоцитов, н – суммарное количество нейтрофилов

Нормальное значение составляет $0,41 \pm 0,03$ [8, 136].

При расчете общего показателя интоксикации (ОПИ) использовали формулу (2.14):

$$\text{ОПИ} = \text{ГИИ-2} \times \text{Кл} \times \text{Кс} \quad (2.14)$$

где ГИИ-2 – лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа (без модификаций), Кл – поправочный коэффициент на лейкоцитоз, Кс – поправочный коэффициент на СОЭ.

Нормальное значение составляет $0,62 \pm 0,09$ [8, 136, 137].

При расчете ОПИ [8, 136, 138] использовали таблицы поправочных коэффициентов на СОЭ и лейкоцитоз (Таблицы 2.4, 2.5).

Таблица 2.4-Поправочный коэффициент на лейкоцитоз (Кл)

Лейкоциты, Г/л	Кл	Лейкоциты, Г/л	Кл	Лейкоциты, Г/л	Кл
1-2 × 10 ⁹	0,2	15-16 × 10 ⁹	1,8	27-28 × 10 ⁹	3,8
2-3 × 10 ⁹	0,4	16-17 × 10 ⁹	1,9	28-29 × 10 ⁹	4,0
3-4 × 10 ⁹	0,6	17-18 × 10 ⁹	2,0	29-30 × 10 ⁹	4,2
4-5 × 10 ⁹	0,8	18-19 × 10 ⁹	2,1	30-31 × 10 ⁹	4,4
5-8 × 10 ⁹	1,0	19-20 × 10 ⁹	2,2	31-32 × 10 ⁹	4,6
8-9 × 10 ⁹	1,1	20-21 × 10 ⁹	2,4	32-33 × 10 ⁹	4,8
9-10 × 10 ⁹	1,2	21-22 × 10 ⁹	2,6	33-34 × 10 ⁹	5,0
10-11 × 10 ⁹	1,3	22-23 × 10 ⁹	2,8	34-35 × 10 ⁹	5,2
11-12 × 10 ⁹	1,4	23-24 × 10 ⁹	3,0	35-36 × 10 ⁹	5,4
12-13 × 10 ⁹	1,5	24-25 × 10 ⁹	3,2	36-37 × 10 ⁹	5,6
13-14 × 10 ⁹	1,6	25-26 × 10 ⁹	3,4	37-38 × 10 ⁹	5,8

Таблица 2.5-Поправочный коэффициент на СОЭ (Кс)

СОЭ, мм/час	Кс	СОЭ, мм/час	Кс
До 5	0,9	36-40	1,7
6-15	1,0	41-45	1,9
16-20	1,1	46-50	2,1
21-25	1,2	51-55	2,3
26-30	1,3	56-60	2,5
31-35	1,5	61-65	2,7

2.4. Инструментальные методы исследования

Ультразвуковые исследования

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства выполнялось всем пациентам, доставленным в клинику с подозрением на острый панкреатит.

Исследования выполнялись на ультразвуковых аппаратах SONOACE-6000MT (Medison, Корея), TOSHIBA XARIO SSA – 660A (Япония) с применением мультисототных датчиков 3,5-5,0 МГц, в масштабе реального времени в В-режиме и с использованием доплеровского картирования.

Исследования проводили по стандартному протоколу. Оценивали параметры: объём отека поджелудочной железы у больных с острым панкреатитом оценивали по увеличению передне-заднего размера (толщины) головки (> 30 мм), тела (> 21 мм) и хвоста (> 28 мм), контур поджелудочной железы (ровный – 0, неровный – 1, волнистый – 2), наличие (1) или отсутствие (0) конкрементов в желчном пузыре и в холедохе, расширение воротного отдела общего желчного протока считали более 6 мм, измеряли диаметры воротной вены (норма ≤ 12 мм) и селезёночной вены (норма ≤ 7 мм), определяли наличие (1) или отсутствие (0) свободной жидкости в брюшной полости [139, 140].

Ультразвуковая диагностика ОП и его осложнений осуществлялась при госпитализации больного и в динамике каждые 24 часа, если ОП у пациента классифицирован как тяжёлый; и каждые 48 часов при средней тяжести течения ОП.

Эндоскопические исследования

Эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, выполняли всем пациентам в эндоскопическом отделении клиники.

Использовали эндоскопическое оборудование фирм OLYMPUS (VIDEO SYSTEM CENTER CV – 150, GIF TYPE Q150, TJF TYPE 150) и PENTAX (JAPAN, ED-3490TK, EG-2990i, EC-3890Li/Fi/Mi/Fi2/Mi2). Оценивали следующие параметры: наличие (1) или отсутствие (0) желчи в залуковичных отделах двенадцатиперстной кишки, слизистая желудка и двенадцатиперстной кишки не изменена (0), отёчна, гиперемирована (1).

2.5. Методы статистической обработки, анализа данных и прогнозирования

Для решения задач по оптимизации и стандартизации, сбора информации использовали базу данных, составленную в программе Excel, которая включала: паспортные данные, сведения о диагнозе, анамнезе, тяжести состояния, объективном статусе, результатах обследования, исходов, вариантов лечения (всего 65 параметров). Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с помощью программ MS Excel, STATISTICA 10 (Statistica Neural Networks 4.0 (StatSoft Inc..1999).

Характер распределения цифровых данных (нормального распределения или отличного от нормального) определяли с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) и теста Шапиро-Уилка [141, 142, 143].

Расчитывали средние величины, их ошибки, 95% доверительный интервал (ДИ).

Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних арифметических значений в группах сравнения проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых переменных. Нулевую гипотезу отвергали в случае $p < 0,05$.

Использовали непараметрические критерии доказательства статистически значимых отличий сравниваемых совокупностей величин. Парные сравнения центральных тенденций независимых выборок проводили с использованием W-критерия Вилкоксона (W-W) и с помощью критерия хи-квадрат (χ^2), а двух связанных выборок – с использованием T-критерия Вилкоксона (T-W). Множественные сравнения, когда количество совокупностей для сравнения было более двух, проводили путем рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса и, при наличии статистически значимого отличия между группами, проводили парное сравнение с использованием критерия Данна [141].

Для оценки плотности корреляционной связи между признаками рассчитывали непараметрические коэффициенты: парной корреляции Кендалла (τ) и ранговой корреляции Спирмена, (ρ) [141].

Проводили регрессионный анализ данных и рассчитывали отношения рисков (вероятность появления определенного исхода) и шансов (показатель, описывающий в численном выражении, насколько отсутствие или наличие определенного исхода связано с присутствием или отсутствием определенного фактора в конкретной группе) [142, 143].

По стандартным формулам рассчитывали чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностичности метода.

Формирование, хранение, анализ электронной базы данных, статистическая обработка и визуализация результатов исследований выполнены в лицензионных пакетах MedStat v. 4 и Microsoft Office, лицензионный паспорт на серийный номер MS 000020.

ГЛАВА 3

ОРИГИНАЛЬНАЯ СИСТЕМА РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

3.1. Общая характеристика исследования

На первом этапе исследования 82 пациента основной группы с ОП были разделены на 3 подгруппы по тяжести состояния, согласно классификации Атланты 1992 г. в пересмотре 2012 г. В первую подгруппу вошли пациенты с нетяжелым (легким) панкреатитом, $n = 5$ (6,1%) (ДИ 2,0%-12,3%), во вторую подгруппу вошли больные со средне-тяжелым ОП, $n = 66$ (80,5%) (ДИ 71,3%-88,3%), к третьей подгруппе были отнесены больные с тяжелым ОП, $n = 11$ (13,4%) (ДИ 6,9%-21,6%).

Женщин, относительно такого распределения, было $n = 4$ (80,0%) (ДИ 38,5%-99,9%), $n = 28$ (42,4%) (ДИ 30,8%-54,5%) и $n = 3$ (27,3%) (ДИ 6,3%-55,9%) соответственно; мужчин – $n = 1$ (20,0%) (ДИ 0,1%-61,5%), $n = 38$ (57,6%) (ДИ 45,5%-69,2%) и $n = 8$ (72,7%) (ДИ 44,1%-93,7%) соответственно. По этиологии заболевания 23 пациента страдали билиарным острым панкреатитом, 59 больных – небилиарным. На данном этапе значимых различий как по гендерному признаку, так и по этиологии острого панкреатита в подгруппах не было выявлено.

В первой подгруппе больных ни один пациент (ДИ 0,0%-10,6%) не отмечал погрешность в диете как причину развития острого панкреатита, в то время как во второй подгруппе погрешность в диете имела место у 13 (76,5%) пациентов (ДИ 54,1%-92,9%). 4 (23,5%) пациентов 3 подгруппы (ДИ 7,1%-45,9%) также отмечали погрешность в диете до поступления в приемное отделение. Таким образом, в исследовании были выявлены значимые различия по погрешности в диете как причинный фактор развития острого панкреатита,

однако по данным регрессионного анализа этот фактор достоверно не влиял на исход заболевания.

Выявлены тенденции к значимым различиям для параметра «отсутствие перистальтики»: 1 подгруппа $n = 1$ (2,8%) (ДИ 0,0%-10,5%), 2 подгруппа $n = 31$ (86,1%) пациентов (ДИ 73,1%-95,3%), 3 группа $n = 4$ (11,1%) пациентов (ДИ 3,1%-23,3%). Однако при построении регрессионного анализа этот фактор также достоверно не имел прямого влияния на исход заболевания.

Только в 3 подгруппе больных, у 1 пациента, были выявлены перитонеальные симптомы при поступлении. При построении линейной регрессионной модели между показателями «тяжесть ОП при поступлении» и «наличие перитонеальных симптомов» выявлена линейная корреляционная связь, $r > 0$ на уровне значимости $p = 0,028$ при коэффициенте детерминации = 0,097.

Описанные данные представлены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1. Характеристика пациентов основной группы исследования по тяжести течения ОП при поступлении в стационар

Группы показателей	Лёгкий ОП (1 ПГ)	ОП средней тяжести (2 ПГ)	Тяжёлый ОП (3 ПГ)	Итого	Множественные сравнения
n	5	66	11	82	$p < 0,001$
Женщины	4	28	3	35	$p = 0,141$
Мужчины	1	38	8	47	$p = 0,141$
Этиология					
Билиарный	2	19	2	23	$p = 0,637$
Небилиарный	3	47	9	59	$p = 0,637$
Анамнез					
Погрешность в диете	—	13	4	17	$p < 0,001$
Прием алкоголя	—	2	2	4	$p = 0,223$

Продолжение Таблицы 3.1.					
Объективные данные					
Отсутствие перистальтики	1	31	4	36	p < 0,001
Наличие инфильтрата	—	2	3	5	p = 0,122
Перитонит	—	—	1	1	Мало данных

Летальность больных отсутствовала в 1 подгруппе пациентов. Во 2 подгруппе пациентов было зафиксировано 2 случая смерти n = 2 (3,0%) (ДИ 0,3%-8,5%). В 3 подгруппе больных также выявлено 2 летальных случая n = 2 (18,2%) (ДИ 2,1%-45,1%) (Таблица 3.2.).

Таблица 3.2. Характеристика летальности в подгруппах по тяжести ОП*

Показатель и	Лёгкий ОП (1 ПГ)	ОП средней тяжести (2 ПГ)	Тяжёлый ОП (3 ПГ)	Множественные сравнения #
Количество	5	66	11	p < 0,001
%	6,1	80,5	13,4	
Летальность				
Количество	0	2	2	p = 0,085
%	0,0	3,0	18,2	

Примечание: * – интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей [133]; # – Формы распределения двух выборок, критерий хи-квадрат, распределения отличаются на уровне значимости $p \leq 0,05$; ПГ – подгруппы пациентов ретроспективного анализа по тяжести течения ОП.

Достоверных различий уровня летальности во всех трех подгруппах не выявлено, однако при построении регрессионного анализа выявлена линейная корреляционная связь между показателями «Тяжесть ОП при поступлении» и «исход» (Рисунок 3.1).

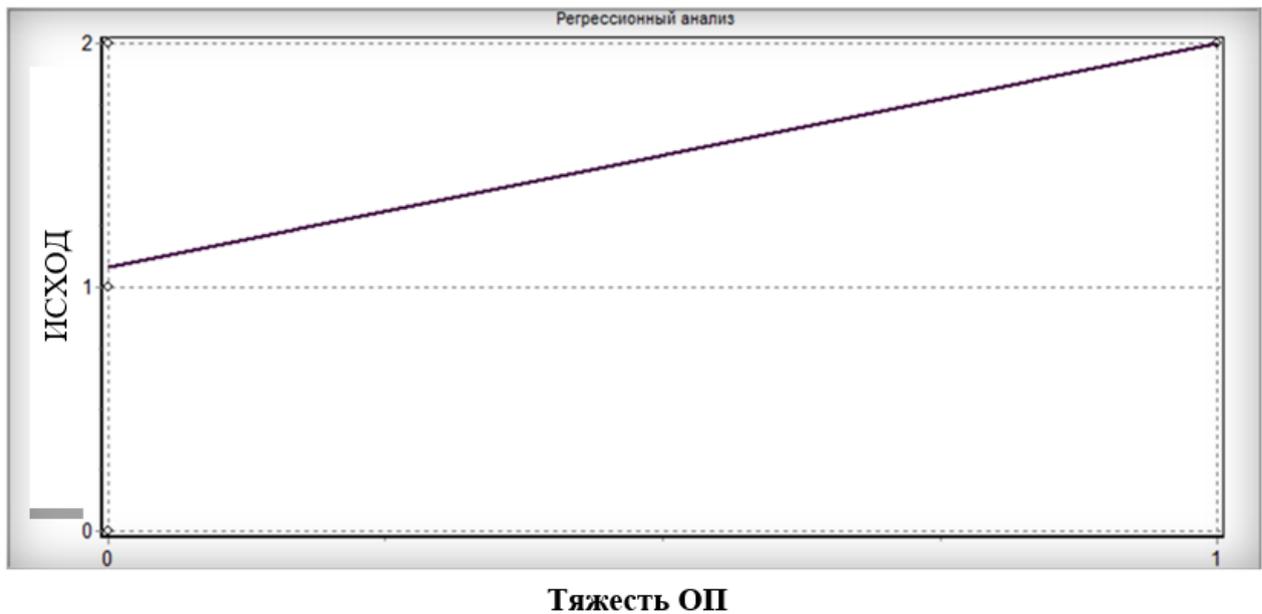


Рисунок 3.1- Регрессионная модель между показателями «тяжесть ОП» при поступлении и «исход (выздоровление/летальный исход)». Выявлена линейная корреляционная связь, $r > 0$ на уровне значимости $p = 0,028$, коэффициент детерминации = $0,097$, уравнение линейной регрессии имеет вид: $\text{var1} = 0,9184 \times \text{var2} + 1,082$

При анализе результатов рутинных лабораторных исследований больных во всех исследуемых подгруппах выявлены тенденции к значимым различиям для следующих параметров: гемоглобин (Hb (г/л): 1 подгруппа больных – 133 (ДИ 131-135), 2 подгруппа – 128,5 (ДИ 122-131), 3 подгруппа – 118 (ДИ 116-128), $p < 0,001$; гематокрит (Ht) (%): 1 подгруппа больных – 42 (ДИ 41-48), 2 группа – 38,5 (ДИ 33-39), 3 подгруппа – 35 (ДИ 32-39), $p < 0,001$; палочкоядерные нейтрофилы (%): 1 подгруппа – 5 (ДИ 5-7), 2 подгруппа – 5 (ДИ 4-7), 3 подгруппа – 10 (ДИ 7-15), $p = 0,007$; сегментоядерные нейтрофилы: 1 подгруппа – 60 (ДИ 57-61), 2 подгруппа – 61,5 (ДИ 60-64), 3 подгруппа – 64 (ДИ 63-73), $p = 0,003$; лимфоциты: 1 подгруппа – 25 (ДИ 22-30), 2 подгруппа – 22,5 (ДИ 18-24), 3 подгруппа – 13 (ДИ 9-19), $p = 0,001$; амилаза (г/час/л): 1 подгруппа – 26 (ДИ 15-37), 2 подгруппа – 34 (ДИ 27-50), 3 подгруппа – 108 (ДИ 36-402,6), $p = 0,033$. Среди других показателей общего анализа крови и биохимического анализа крови значимых различий не отмечено (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Характеристика результатов лабораторных исследований в группах больных, стратифицированных по тяжести ОП (48 часов)

Группы показателей	Лёгкий ОП (1 ПГ)	ОП средней тяжести (2 ПГ)	Тяжёлый ОП (3 ПГ)	Ранговый однофакторный анализ Краскела-Уоллиса
n	5	66	11	
Лейкоциты (Г/л)	8,2	9,8	12,6	p = 0,064
Эритроциты (Т/л)	4	3,9	3,6	p = 0,082
Гемоглобин (г/л)	133 ^{2,3}	128,5 ¹	118 ¹	p < 0,001
Гематокрит (%)	42 ^{2,3}	38,5 ¹	35 ¹	p < 0,001
Юные формы нейтрофилов (%)	0	0	0	p = 0,057
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	5) ³	5 3	10) ^{1,2}	p = 0,007
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	60 ³	61,5 ³	64 ^{1,2}	p = 0,003
Эозинофилы (%)	3 ³	1 ³	1 ^{1,2}	p = 0,018
Моноциты (%)	7	5	6	p = 0,226
Лимфоциты (%)	25	22,5	13	p = 0,001
Тромбоциты (Г/л)	235	219,5	250	p = 0,116
АЛТ (ЕД/л)	38	34	28	p = 0,232
АСТ (ЕД/л)	40	36	45	p = 0,553
СОЭ (мм/час)	13	15	17	p = 0,389
Диастаза (ЕД)	32	32	64	p = 0,143
Альфа-амилаза (Ед/л)	26 ³	34	108 ¹	p = 0,033
Билирубин общий (мкмоль/л)	13	13,7	17,4	p = 0,447

Примечание: ^{1,2,3} – Множественные сравнения, критерий Данна, значимые различия (p < 0,05) с 1-й, 2-й и 3-й подгруппами соответственно; ПГ – подгруппы пациентов по тяжести течения ОП

Несмотря на выявленные тенденции, при построении линейной регрессионной модели только между показателями «тяжесть ОП» и «лейкоциты (Г/л)», а также «тяжесть ОП» и «лимфоциты (%)» были выявлены линейные корреляционные связи (Рисунки 3.2, 3.3).

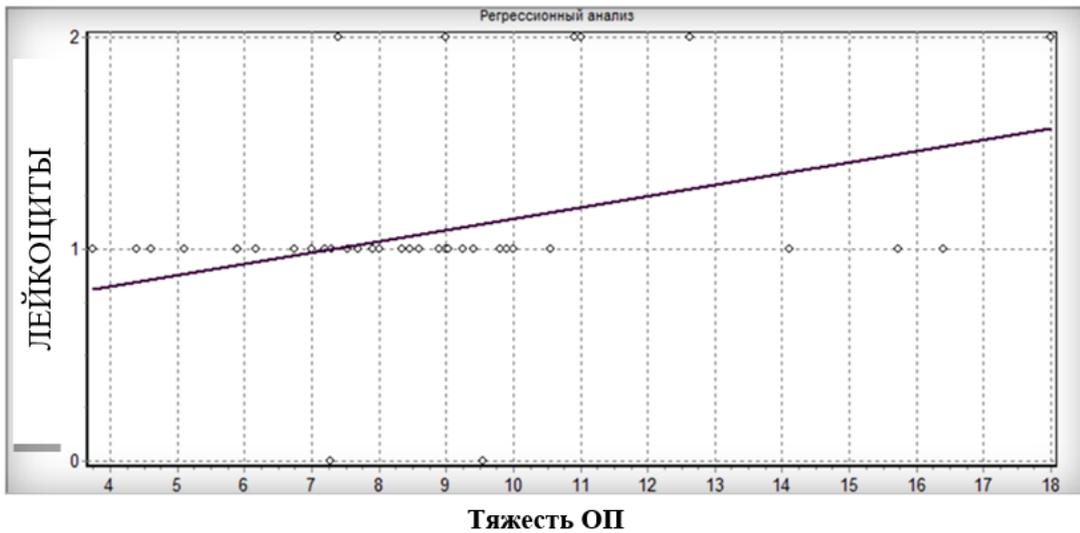


Рисунок 3.2 - Регрессионная модель между показателями «тяжесть ОП» при поступлении и «лейкоциты (Г/л)» выявлена линейная корреляционная связь, $r > 0$ на уровне значимости $p = 0,005$ при коэффициенте детерминации = 0,152, уравнение линейной регрессии имеет вид: $Var1 = 0,05348 \times Var2 + 0,6087$

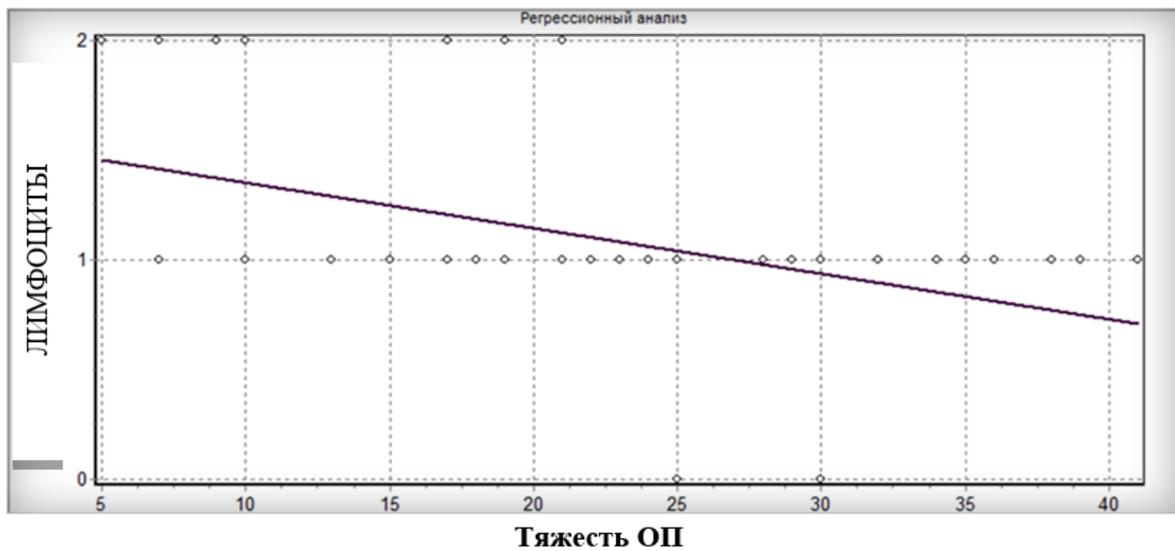


Рисунок 3.3 - Регрессионная модель между показателями «тяжесть ОП» при поступлении и «лимфоциты (%)», выявлена линейная корреляционная связь, $R < 0$ на уровне значимости $p = 0,002$ при коэффициенте детерминации = 0,190, уравнение линейной регрессии имеет вид: $Var1 = -0,02083 \times Var2 + 1,56$

В ходе построения линейной регрессионной модели между показателями «исход» и «альфа-амилаза (г/час/л)» также была выявлена линейная корреляционная связь (Рисунок 3.4).

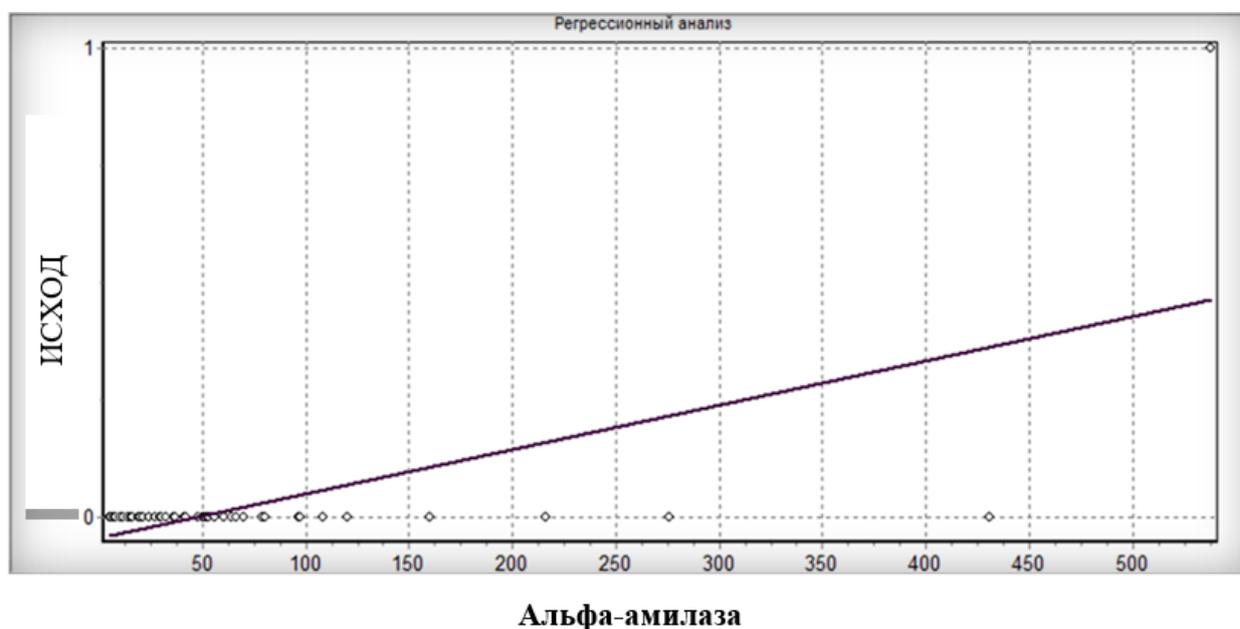


Рисунок 3.4 - Регрессионная модель между показателями «исход» и «амилаза (ЕД/л)», выявлена линейная корреляционная связь, $R < 0$ на уровне значимости $p < 0,001$, коэффициент детерминации = 0,452, уравнение линейной регрессии имеет вид: $Var1 = 0,0009456 \times Var2 - 0,04556$

При сравнительном анализе эхографических данных у больных во всех исследуемых подгруппах, статистически значимые различия были выявлены для следующих параметров: передне-задний размер головки поджелудочной железы (мм): 1 подгруппа больных – 23 (ДИ 18-24), 2 подгруппа – 27 (ДИ 24-30), 3 подгруппа – 32 (ДИ 26-35), $p = 0,005$; размер хвоста поджелудочной железы (мм): 1 подгруппа больных – 20 (ДИ 16,5-22), 2 подгруппа – 24 (ДИ 21-26), 3 подгруппа – 31 (ДИ 22-37), $p = 0,009$; контур поджелудочной железы (ровный – 0, неровный – 1, волнистый – 2): 1 подгруппа – 5 (ДИ 5-7), 2 подгруппа – 5 (ДИ 4-7), 3 подгруппа – 10 (ДИ 7-15), $p = 0,007$; сегментоядерные нейтрофилы: 1 подгруппа – 0 (ДИ 0-0), 2 подгруппа – 1 (ДИ 0-2), 3 подгруппа – 2 (ДИ 0-2), $p = 0,004$; свободная жидкость (+/-) (1/0): 1 подгруппа – 0 (ДИ 0-0), 2 подгруппа – 0 (ДИ 0-1), 3 подгруппа – 0 (ДИ 0-1), $p < 0,001$ (Таблица 3.4).

Таблица 3.4-Эхографические данные пациентов основной группы исследования

Группы показателей	Лёгкий ОП (1 ПГ)	ОП средней тяжести (2 ПГ)	Тяжёлый ОП (3 ПГ)	Ранговый однофакторный анализ Краскела-Уоллиса
n	5	66	11	
Размер головки ПЖ (мм)	23 (18-24) ³	27 (24-30)	32 (26-35) ¹	p = 0,005
Размер тела ПЖ (мм)	17 (17-21)	21 (18-24)	24 (18-33)	p = 0,075
Размер хвоста ПЖ (мм)	20 (16-22) ³	24 (21-26)	31 (22-37) ¹	p = 0,009
Контур: (ровный (0), неровный (1), волнистый (2))	0 (0-0) ^{2,3}	1 (0-2) ¹	2 (0-2) ¹	p = 0,004
Конкремент в ЖП (+/-) (1/0)	0(0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	p = 0,722
Конкремент в холедохе (+/-) (1/0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	p = 0,120
Диаметр холедоха (мм)	4 (4-5)	5 (4-5)	5 (4-6)	p = 0,446
Толщина стенки холедоха (мм)	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (1-2)	p = 0,487
Диаметр селезеночной вены (мм)	3 (3-3)	3,2 (3-4)	3,2 (3-4)	p = 0,129
Свободная жидкость (+/-) (1/0)	0 (0-0) ³	0 (0-1) ³	0 (0-1) ¹²	p <0,001
Диаметр воротной вены (мм)	7 (7-10)	9 (8-9)	9 (8-9)	p = 0,564

Примечание: ¹²³ – множественные сравнения, критерий Данна, значимые различия (p <0,05) с 1-й, 2-й и 3-й группами. ПЖ – поджелудочная железа; ЖП – желчный пузырь; ПГ – подгруппы пациентов ретроспективного анализа по тяжести течения ОП

У всех 82 пациентов основной группы исследования эхографические изменения ПЖ никак не коррелировали с тяжестью состояния. Как видно из представленных ниже графиков, квадраты доверительных интервалов накладываются друг на друга, что свидетельствует в пользу отсутствия каких-

либо значимых различий между эхографическими показателями у всех трёх подгрупп сравнения (Рисунки 3.5 – 3.8).

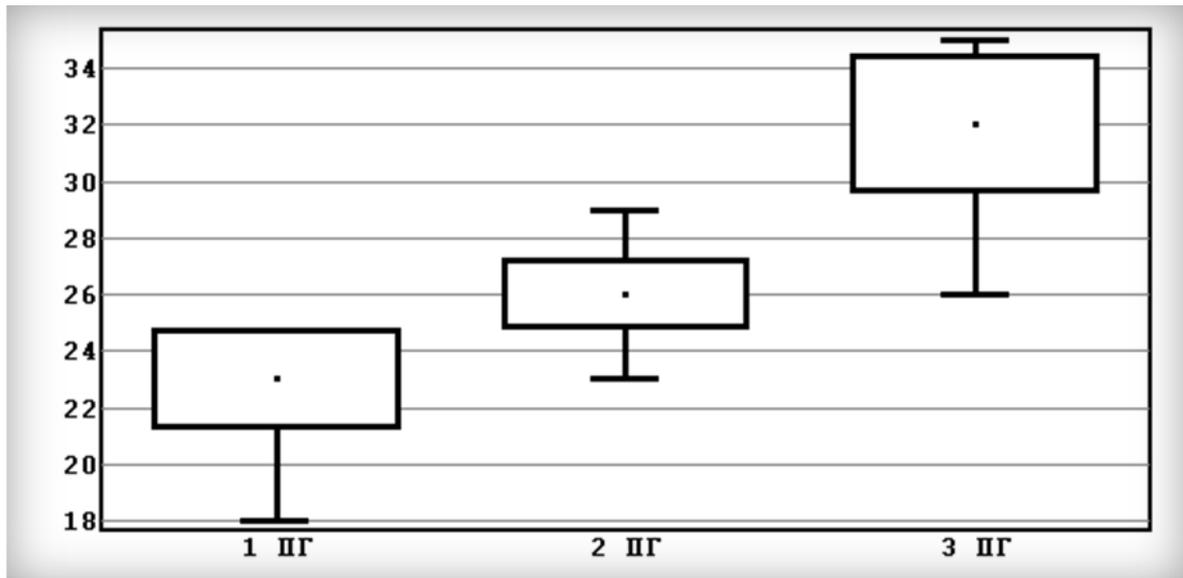


Рисунок 3.5 - Размер головки поджелудочной железы. Слабая корреляционная связь, значимых различий между подгруппами нет

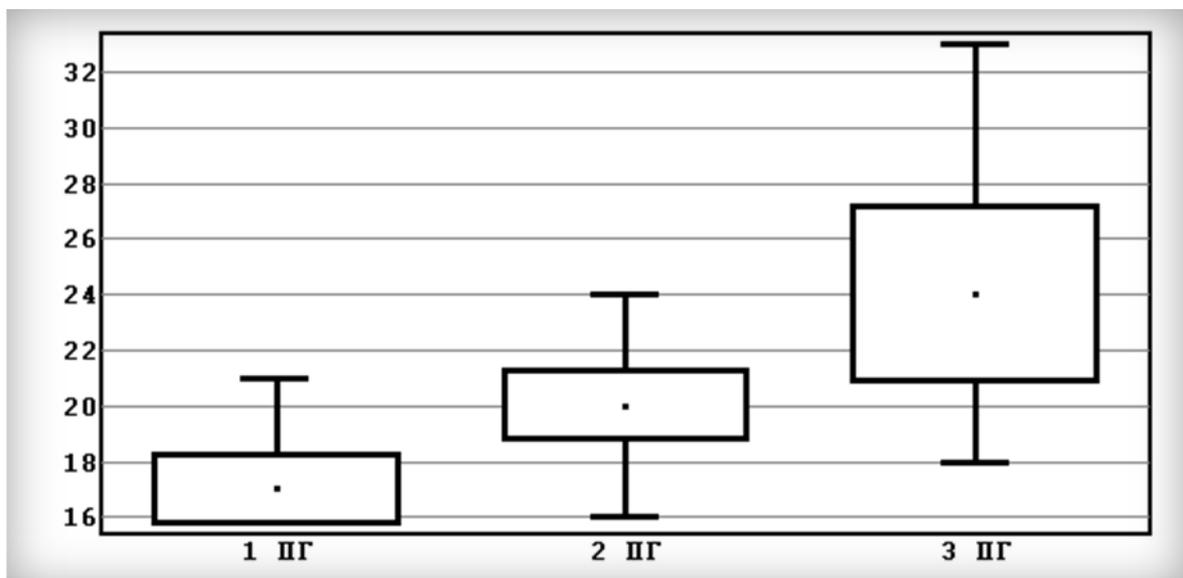


Рисунок 3.6 - Размер тела поджелудочной железы. Слабая корреляционная связь, значимых различий между подгруппами нет

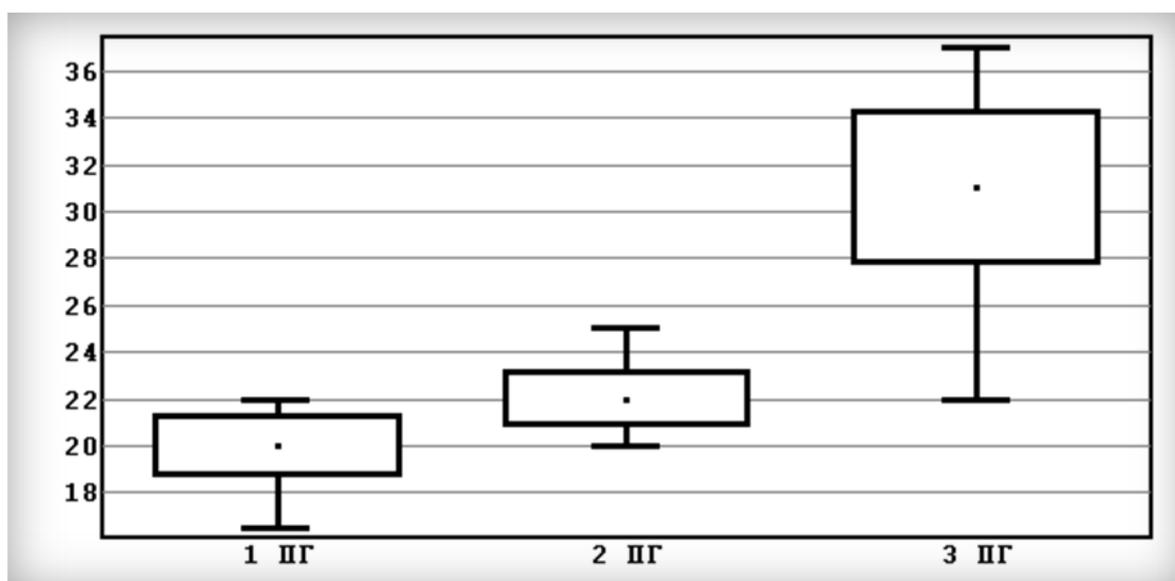


Рисунок 3.7 - Размер хвоста поджелудочной железы. Слабая корреляционная связь, значимых различий между подгруппами нет

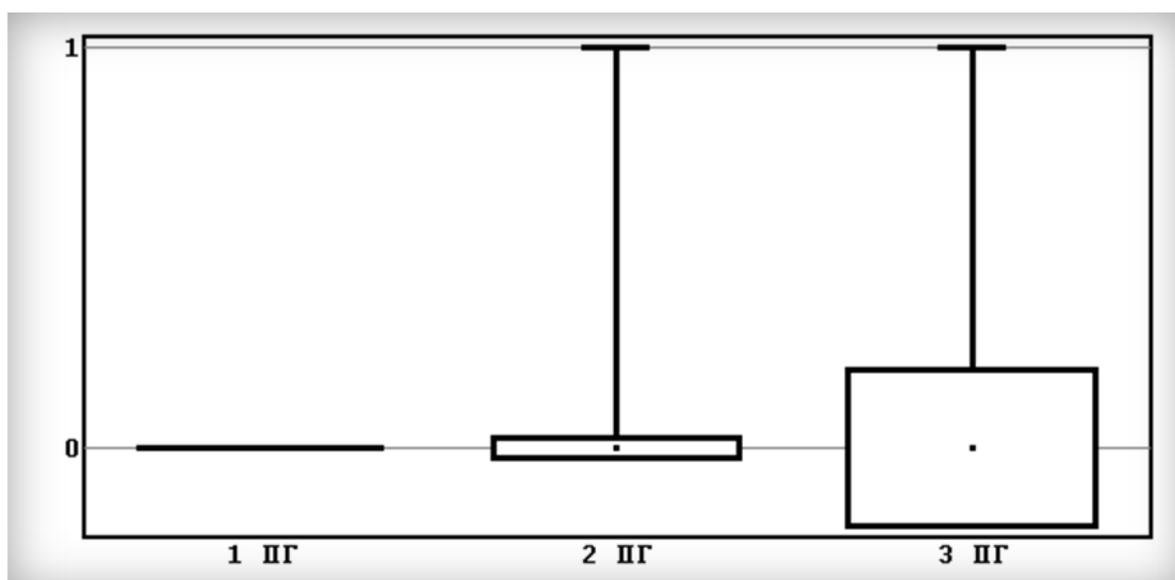


Рисунок 3.8 - Наличие/отсутствие свободной жидкости. Слабая корреляционная связь, значимых различий между подгруппами нет

При построении линейной регрессионной модели между показателями «общее состояние» при поступлении и «свободная жидкость (1/0)», а также «исход» и «свободная жидкость (1/0)», где (1) – наличие свободной жидкости в брюшной полости при поступлении, (0) – отсутствие свободной жидкости, были выявлены линейные корреляционные связи (Рисунки 3.9, 3.10).

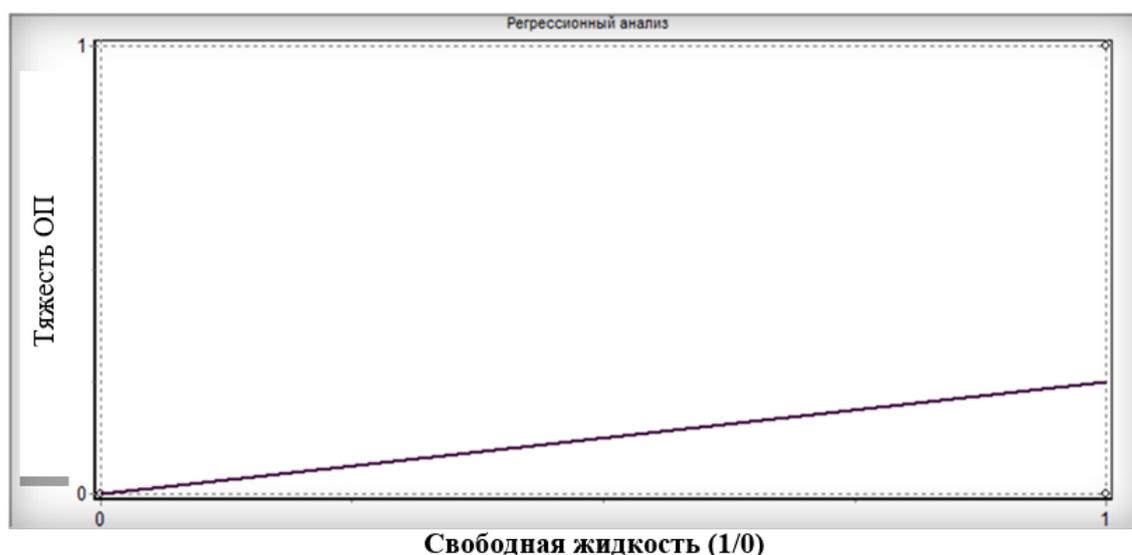


Рисунок 3.9 - Регрессионная модель между показателями «тяжесть ОП» и «свободная жидкость (1/0)», выявлена линейная корреляционная связь, $R < 0$ на уровне значимости $p < 0,001$, коэффициент детерминации = 0,215, уравнение линейной регрессии имеет вид: $Var1 = 0,7045 \times Var2 + 1,045$

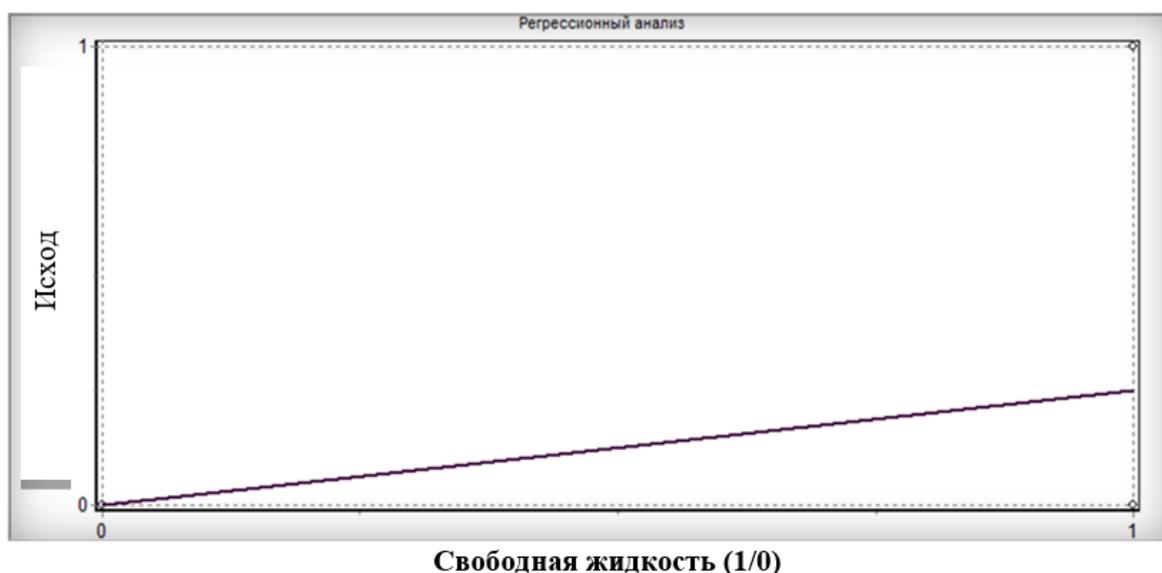


Рисунок 3.10- Регрессионная модель между показателями «исход» и «свободная жидкость (+/-)», выявлена линейная корреляционная связь, $R < 0$ на уровне значимости $p < 0,001$, коэффициент детерминации = 0,234, уравнение линейной регрессии имеет вид: $Var1 = 0,25 \times Var2 + 0$

При оценке эндоскопических данных у больных во всех исследуемых группах, определяли следующие параметры: слизистая желудка (не изменена = 0; отечна, гиперемирована = 1): 1 подгруппа больных – 0 (ДИ 0-1), 2 подгруппа – 1 (ДИ 0-1), 3 подгруппа – 1 (ДИ 0-1), $p = 0,002$; слизистая двенадцатиперстной кишки (не изменена / отечна, гиперемирована = 0/1): 1 подгруппа больных – 0 (ДИ 0-1), 2 подгруппа – 1 (ДИ 0-1), 3 подгруппа – 1 (ДИ 0-1), $p = 0,004$; наличие / отсутствие желчи в залуковичных отделах = 1/0: 1 подгруппа больных – 0 (ДИ 0-0), 2 подгруппа – 1 (ДИ 0-1), 3 подгруппа – 0 (ДИ 0-1), $p = 0,007$ (Таблица 3.5).

Таблица 3.5- Эндоскопические данные пациентов основной группы, стратифицированной по тяжести ОП (первые 48 часов)

Показатели	Легкий ОП (1 ПГ)	Средней тяжести ОП (2 ПГ)	Тяжелый ОП (3 ПГ)	Ранговый однофакторный анализ Краскела-Уоллиса
n	5	66	11	
Слизистая желудка	0 ^{2,3}	1 ¹	1 ¹	$p = 0,002$
Слизистая ДПК	0 ^{2,3}	1 ¹	1 ¹	$p = 0,04$
Желчь в ДПК	0 ^{2,3}	0 ¹	0 ¹	$p = 0,007$

Примечание: ¹²³ – множественные сравнения, критерий Данна, значимые различия ($p < 0,05$) с 1-й, 2-й и 3-й группами; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ПГ – подгруппы пациентов по тяжести течения ОП

При построении линейной регрессионной модели только между показателями «тяжесть ОП» и «наличие/отсутствие желчи в залуковичных отделах» выявлены линейные корреляционные связи (Рисунок 3.11).

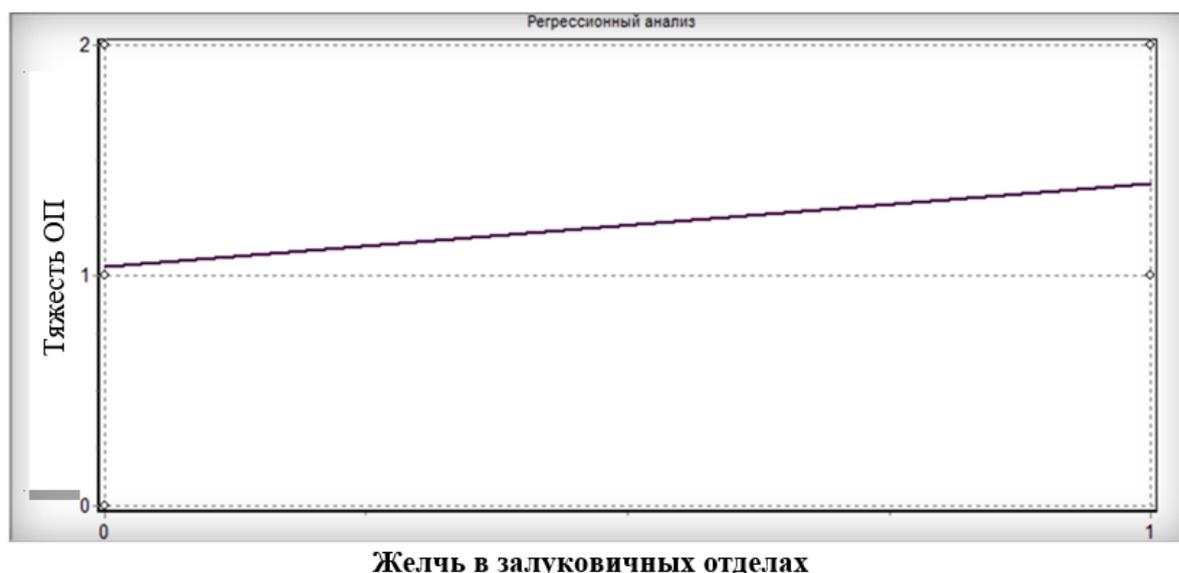


Рисунок 3.11- Регрессионная модель между показателями «тяжесть ОП» и «наличие/отсутствие желчи в залуковичных отделах», выявлена линейная корреляционная связь, $R < 0$ на уровне значимости $p = 0,017$, коэффициент детерминации = 0,152, уравнение линейной регрессии имеет вид: $Var1 = 0,363 \times Var2 + 1,037$

Для поиска возможных параметров раннего прогнозирования острого панкреатита, на первом этапе исследования, сравнивали гематологические индексы интоксикации в каждой исследуемой подгруппе (Таблица 3.6).

Таблица 3.6- Особенности ГИИ в основной группе больных

ГИИ	Нормальные значения	Легкий ОП (1 ПГ)	ОП средней тяжести (2 ПГ)	Тяжелый ОП (3 ПГ)	Множественные сравнения
n		5	66	11	
ГИИ-1	$\leq 1,8$	$1,6^3$	$2,4^3$	$4,4^{1,2}$	$p < 0,001$
ГИИ-2	0,62–3,0	$0,57^3$	$1,23^3$	$2,94^{12}$	$p < 0,001$
ГИИ-3	1,0–1,6	$1,8^3$	$2,6^3$	$4,56^{1,2}$	$p = 0,006$
ГИИ-4	0,05–0,1	0,21	$0,2^3$	$0,24^2$	$p = 0,035$
ГИИ-5	0,3–0,5	$0,41^3$	$0,34^3$	$0,2^{12}$	$p < 0,001$
ГИИ-6	$13,1 \pm 0,2$	4	3,8	3,5	$p = 0,166$
ГИИ-7	$5,34 \pm 0,59$	3,6	3,6	3,25	$p = 0,316$

Продолжение Таблицы 3.6					
ГИИ-8	8,73±1,26	8,3	17	10	p = 0,054
ГИИ-9	0,05±0,005	0,12	0,06	0,1	p = 0,050
ГИИ-10	1,87±0,76	0,9	1,3	1,43	p = 0,452
ГИИ-11	8,90±0,17	2,7	1,7	1,45	p = 0,123
ГИИ-12	0,41±0,03	0,38 ³	0,31 ³	0,16 ^{1,2}	p = 0,003
ОПИ	0,62±0,09	1,8 ³	2,8 ³	7,9 ^{1,2}	p = 0,005

Примечание: ¹²³ – Множественные сравнения, критерий Данна, значимые различия (p < 0,05) с 1-й, 2-й и 3-й группами; ПГ – подгруппы пациентов по тяжести течения ОП; ГГИ – гематологические индексы.

Так, при оценивании ГИИ-1 (норма: ≤1,8) в 1 подгруппе больных этот показатель составлял 1,6 (ДИ 1,3-1,8), во 2-ой подгруппе больных – 2,4 (ДИ 1,5-2,9), в 3 подгруппе – 4,4 (ДИ 2,5-6,6). При построении регрессионной модели выявлена прямая связь с параметром «тяжесть ОП» (Рисунок 3.12).

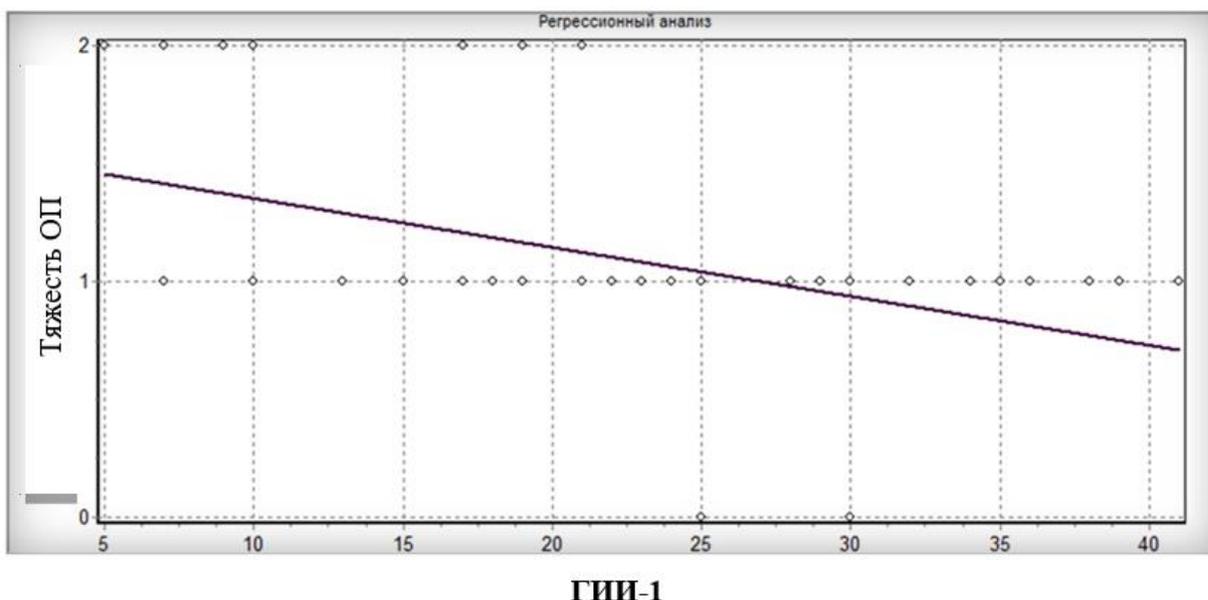


Рисунок 3.12 - Регрессионная модель между показателями «тяжесть ОП» и «ГИИ-1 (Кальф-Калиф-Хомич-Костюченко)», выявлена линейная корреляционная связь, $R < 0$ на уровне значимости $p < 0,001$. Коэффициент детерминации = 0,358, уравнение линейной регрессии имеет вид: $Var1 = -0,09502 \times Var2 + 0,835$

При сравнении ГИИ-2 (норма: от 0,62 до 3,0) в 1 подгруппе больных данный показатель составлял 0,57 (ДИ 0,54-1,0), в подгруппе больных № 2 – 1,23 (ДИ 0,97-1,9), в 3 подгруппе – 2,94 (ДИ 1,5-4,0). При построении регрессионной модели также была выявлена прямая связь с параметром «тяжесть ОП» (Рисунок 3.13).

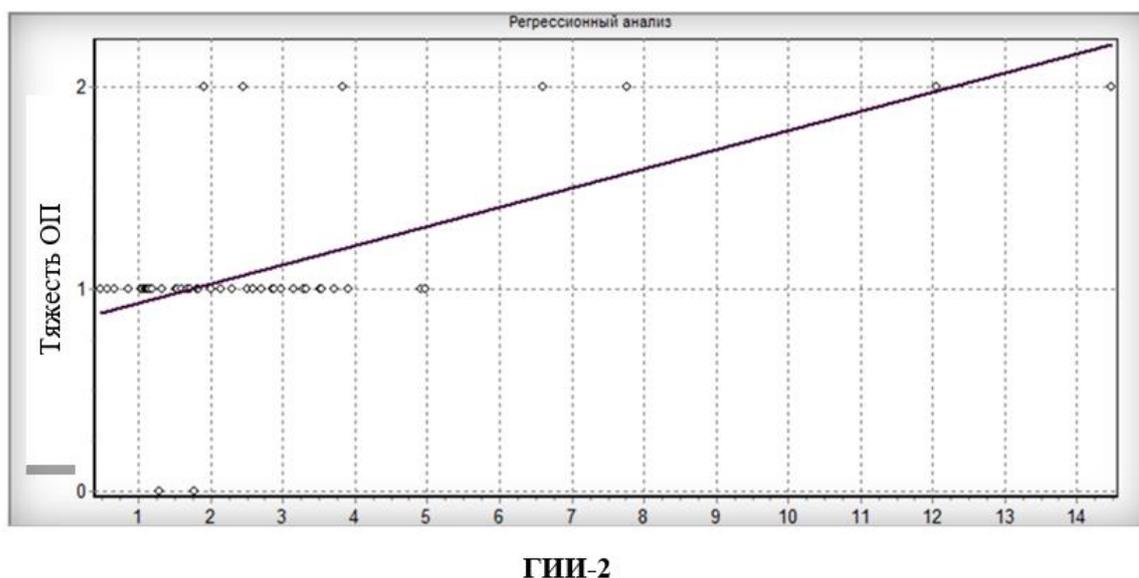
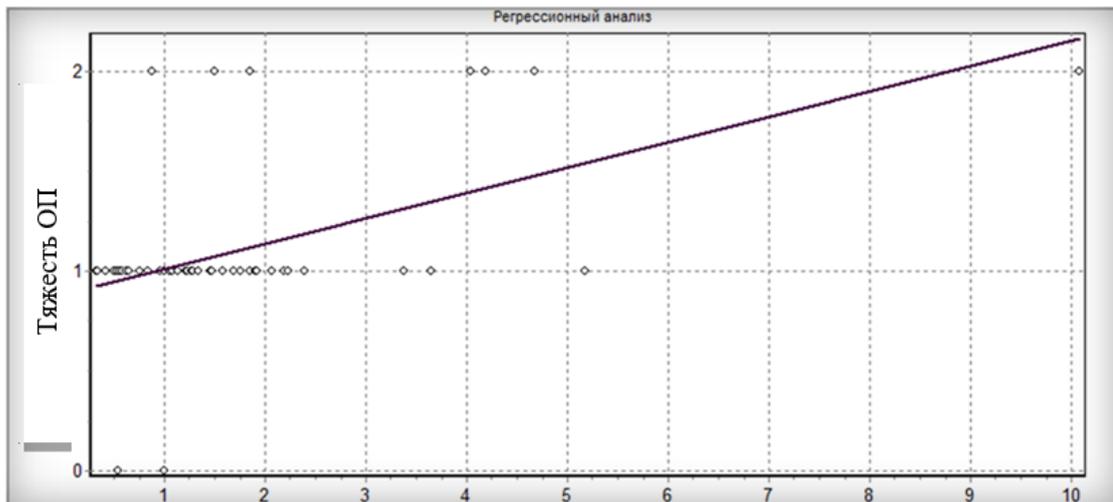


Рисунок 3.13-Регрессионная модель между показателями «тяжесть ОП» и «ГИИ-2», выявлена линейная корреляционная связь, $R < 0$ на уровне значимости $p < 0,001$. Коэффициент детерминации = 0,256, уравнение линейной регрессии имеет вид: $Var1 = 0,1274 \times Var2 + 0,8804$

Отмечена стойкая тенденция к увеличению ГИИ-3 (норма: от $1,0 \pm 0,5$ до $1,6 \pm 0,5$) во всех трех подгруппах больных (1 группа – 1,8 (ДИ 1,77-1,9), 2 подгруппа – 2,6 (ДИ 2,0-3,3), 3 подгруппа – 4,56 (ДИ 2,57-6,7). При регрессионном анализе выявлена линейная корреляционная связь с параметром «тяжесть ОП» (Рисунок 3.14).

ГИИ-4 во всех трех подгруппах пациентов сохранялся на одном уровне при норме 0,05 – 0,1: 1 подгруппа – 0,21 (ДИ 0,2-0,22), 2 подгруппа – 0,2 (ДИ 1,6-0,22), 3 подгруппа – 0,24 (ДИ 0,22-0,34). При регрессионном анализе линейных корреляционных связей с параметром «общее состояние» выявлено не было.



ГИИ-3

Рисунок 3.14- Регрессионная модель между показателями «тяжесть ОП» и «ГИИ-3», выявлена линейная корреляционная связь, $R < 0$ на уровне значимости $p < 0,001$. Коэффициент детерминации = 0,284, уравнение линейной регрессии имеет вид: $Var1 = 0,1062 \times Var2 + 0,7843$

При оценивании ГИИ-5 (норма: 0,3–0,5) выявлена обратная тенденция к уменьшению в 3 подгруппе больных, которые находились в крайне тяжелом состоянии при поступлении: 1 подгруппа – 0,41 (ДИ 0,36-0,52), 2 подгруппа – 0,34 (ДИ 0,26-0,4), 3 подгруппа – 0,2 (ДИ 0,13-0,25). При построении регрессионной модели выявлена прямая корреляционная связь (Рисунок 3.15).

При оценке значений ГИИ-8 (норма: $8,73 \pm 1,26$) определенных тенденций не было выявлено ввиду того, что во всех трех подгруппах пациентов, этот показатель кардинально разнился: 1 подгруппа – 8,3 (ДИ 7,3-30), 2 подгруппа – 17 (ДИ 15-22), 3 подгруппа – 10 (ДИ 7-17). Однако при построении регрессионной модели, была выявлена линейная корреляционная связь с параметром «тяжесть ОП» (Рисунок 3.16).

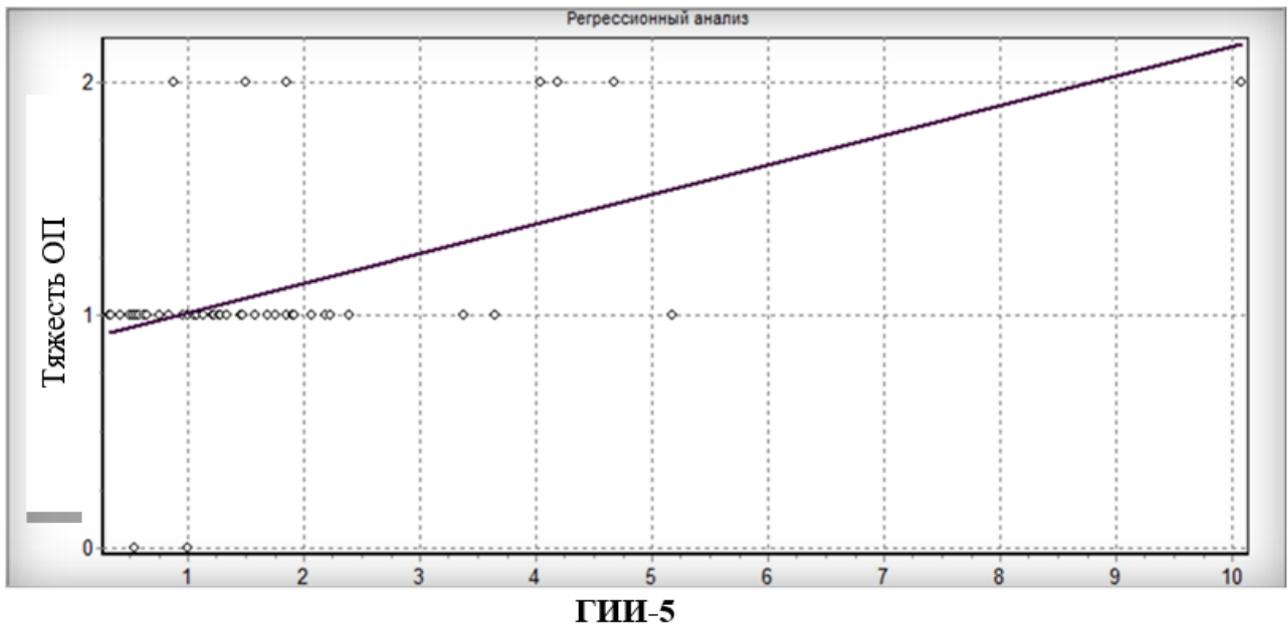


Рисунок 3.15 - Регрессионная модель между показателями «тяжесть ОП» и «ГИИ-5», выявлена линейная корреляционная связь, $R < 0$ на уровне значимости $p = 0,005$. Коэффициент детерминации = 0,154, уравнение линейной регрессии имеет вид: $Var1 = 0,1062 \times Var2 + 0,7843$

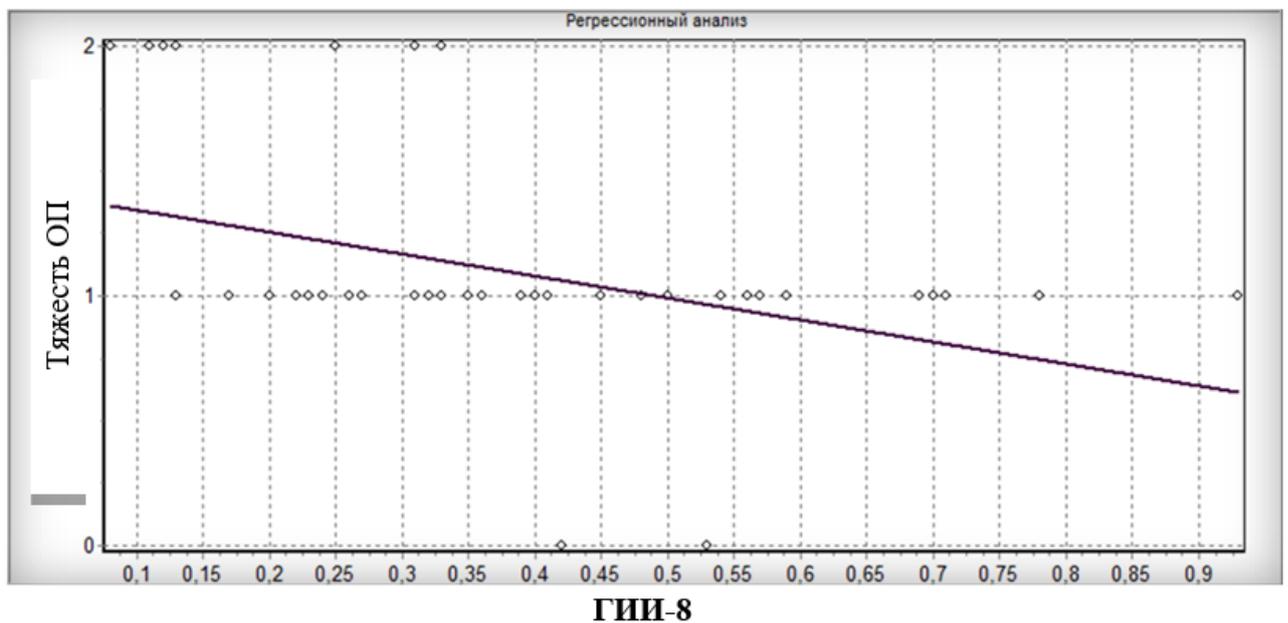


Рисунок 3.16- Регрессионная модель между показателями «тяжесть ОП» и «ГИИ-8», выявлена линейная корреляционная связь, $R < 0$ на уровне значимости $p = 0,043$. Коэффициент детерминации = 0,083, уравнение линейной регрессии имеет вид: $Var1 = -0,01442 \times Var2 + 1,356$

Значения показателя ГИИ-12 при норме $0,41 \pm 0,03$ прогрессивно уменьшались во всех подгруппах пациентов: 1 подгруппа – 0,38 (ДИ 0,33-0,47), 2 подгруппа – 0,31 (ДИ 0,22-0,36), 3 подгруппа – 0,16 (ДИ 0,1-0,28). При построении регрессионного анализа корреляционных связей с параметром «тяжесть ОП» не было отмечено. Для общего показателя интоксикации (ОПИ) (норма $0,62 \pm 0,09$) была выявлена тенденция к увеличению у всех больных, согласно тяжести состояния: 1 подгруппа – 1,8 (ДИ 1,3-2,3), 2 подгруппа – 2,8 (ДИ 1,9-3,9), 3 подгруппа – 7,9 (ДИ 2,0-11,6). Также выявлена прямая корреляционная связь с параметром «тяжесть ОП» при построении регрессионной модели (Рисунок 3.17).

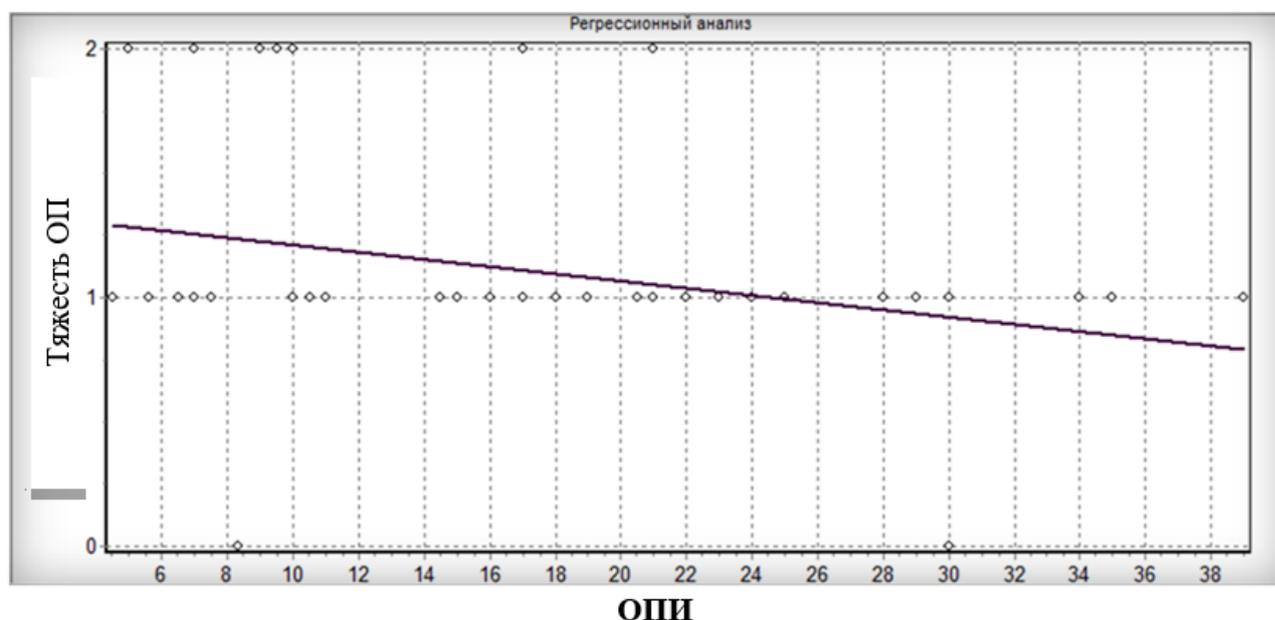


Рисунок 3.17- Регрессионная модель между показателями «тяжесть ОП» и «ОПИ», выявлена линейная корреляционная связь, $R < 0$ на уровне значимости $p < 0,001$. Коэффициент детерминации = 0,296, уравнение линейной регрессии имеет вид: $Var1 = -0,04446 \times Var2 + 0,9037$

В значениях показателей ГИИ-9 (норма $0,05 \pm 0,005$) отличительных особенностей не было выявлено: 1 подгруппа больных – 0,12 (ДИ 0,03-0,14), 2 подгруппа больных – 0,06 (ДИ 0,04-0,07), 3 подгруппа больных – 0,1 (ДИ 0,06-0,14). При построении регрессионной модели, корреляционных связей с параметром «тяжесть ОП» не было выявлено, однако чётко определялась

прямая корреляционная связь с параметром «исход заболевания» (Рисунок 3.18). Таким образом, значимые различия в подгруппах были выявлены для ГИИ-1 (индекс Кальф-Калифа в модификации Хомича-Костюченко), ГИИ-2 (индекс Кальф-Калиф без модификаций), ГИИ-3 (индекс Рейса), ГИИ-4 (ядерный индекс Даштаянц), ГИИ-5 (индекс Гаркави), ГИИ-12 (лимфоцитарный индекс) и ОПИ (общий показатель интоксикации). По критерию Данна значимых различий показателей в 1-й и 2-й подгрупп выявлено не было. На 1 этапе исследования все показатели в разной степени имели статистически значимые различия, линейные прямые и обратные корреляционные связи. Однако ряд параметров не имел достоверных различий во всех трёх подгруппах исследования. В связи с этим для поиска более чувствительных и специфических параметров мы использовали другие статистические методы, в частности, нейросетевой анализ.

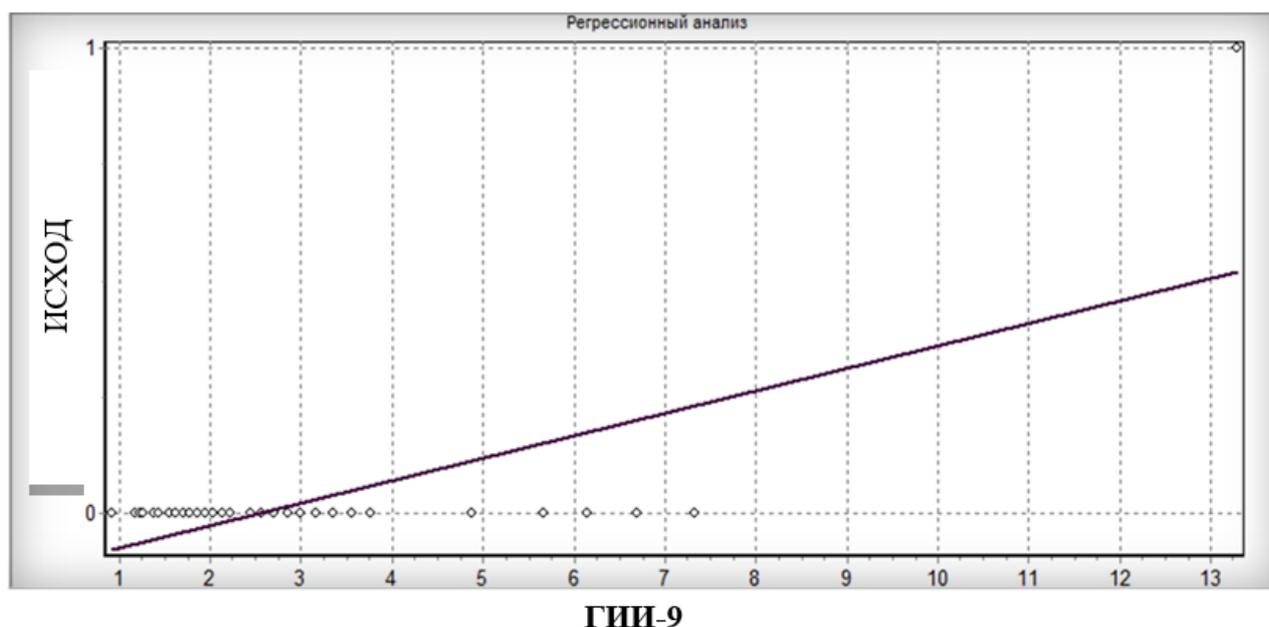


Рисунок 3.18- Регрессионная модель между показателями «исход» и «ГИИ-9», выявлена линейная корреляционная связь, $R < 0$ на уровне значимости $p = 0,004$. Коэффициент детерминации = 0,159, уравнение линейной регрессии имеет вид: $Var1 = 1,24 \times Var2 - 0,07204$.

3.2 Нейросетевой анализ в прогнозировании тяжести острого панкреатита

При построении нейросетевой модели для проведения кластеризации данных в многомерном пространстве признаков используется особый тип нейронных сетей, которые представляют собой сети, обучающиеся без входных сигналов, «обучение без учителя» – сети Кохонена [145].

Оптимальное количество различных кластеров, в которых проводится классификация, вычислялось с помощью процедуры расчета коэффициента контрастности разбиения [145]. Аномально высокое значение показателя Contrast было выявлено в случае разбиения множества на 3 кластера.

При проведении кластеризации испытуемых в многомерном пространстве признаков важным является условие их независимости (отсутствия высоких прямых или обратных корреляционных связей), поэтому на 1 этапе исследования был проведен корреляционный анализ значений полученных данных (ранговая корреляция Кендалла, Спирмена). В результате для значений всех исследуемых показателей был выделен набор 18 взаимно некоррелированных признаков (Таблица 3.7).

Таблица 3.7- Структура кластеров острого панкреатита

п/н	Группа взаимно некоррелированных признаков	Кластеры			Множественные сравнения
		С I	С I	С I	
		n = 30	n = 20	n = 32	
		Значения			
1	Койко-дни	8	7,5	5,5	p = 0,010
2	Тяжесть состояния	1	1	1	p = 0,208
3	ИИ-1	3,5 [◇]	3,8 [◇]	1,4	p < 0,001 [◇]
4	ИИ-3	3,8	3,8	1,9	p < 0,001
5	ИИ-5	0,26	0,24	0,44	p = 0,01
6	ИИ-10	1	1,3	2,7	p = 0,01
7	ИИ-12	0,19	0,18	0,37	p = 0,001

Продолжение Таблицы 3.7					
8	ОПИ	4,25 [◇]	5,0 [◇]	1,4	p = 0,001 [◇]
9	АЛТ	32	34	35	p = 0,231
10	Диастаза	42 [◇]	48 [◇]	28,5 [◇]	p = 0,231 [◇]
11	Амилаза	42 [◇]	48 [◇]	28,5 [◇]	p = 0,341 [◇]
12	РГПЖ	28 [◇]	32 [◇]	24 [◇]	p = 0,031 [◇]
13	Холецистолитиаз	22	0	3	p < 0,001
14	Диаметр холедоха	5 [◇]	5 [◇]	4 [◇]	p = 0,01 [◇]
15	Диаметр v.l.	4 [◇]	4 [◇]	3 [◇]	p = 0,01 [◇]
16	Наличие выпота	3	5	0	p = 0,013.
17	Желчь в ДПК	7	3	7	p < 0,001
18	Исходы	3	1	0	p < 0,001

Примечания: ◇ – Формы распределения двух выборок, критерий χ^2 , распределения отличаются на уровне значимости p < 0,05; v.l. – vena lienalis, селезеночная вена

Каждый из этих признаков представлял параметры, высоко коррелирующих между собой ($\tau > 0,75$ или $\tau < -0,75$): количество койко-дней, тяжесть состояния, ГИИ (ГИИ-1, ГИИ-3, ГИИ-5, ГИИ-10, ГИИ-12 и ОПИ), АЛТ, диастаза, амилаза, РГПЖ, конкременты в желчном пузыре, диаметр холедоха, диаметр селезеночной вены, свободная жидкость в брюшной полости, желчь в залуковичных отделах, исходы (выздоровление или exitus letalis) [138, 144].

Таким образом, при проведении кластеризации 18 параметров в многомерном пространстве признаков была создана нейронная сеть Кохонена с 18 нейронами во входном слое и 3 нейронами в выходном, то есть все анализируемые объекты эффективно разделялись в многомерном пространстве признаков на 3 различных группы – кластеры (C1). К первому кластеру (C1 I) было отнесено 30 случаев, ко второму (C1 II) – 20, к третьему (C1 III) – 32.

Распределение параметров проводилось с использованием интегральной оценки, процедуры Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей [141].

Для пациентов, вошедших в I кластер, характерным было: средний возраст больных 62 года (ДИ 53-67, $p = 0,046$), высокая частота встречаемости билиарной этиологии ОП (40,0%), средний койко-день в стационаре – 8 (ДИ 5-15), уровень АЛТ 32 Ед/л (ДИ 27-35).

У 73,3% пациентов этого кластера чаще, чем у больных остальных кластеров, при УЗИ выявлено: наличие конкрементов в желчном пузыре и расширение холедоха ($>8,0$ мм). Также у пациентов I кластера выявлены тенденции ($p>0,05$) к росту летальности.

Пациенты II кластера характеризовались следующими показателями: средний возраст больных – 53 года (ДИ 35-57, $p = 0,046$), преобладание тяжелого состояния при первичном осмотре (30%), ГИИ-1 – 3,8 (ДИ 2,7-6,6) и ОПИ – 5,0 (ДИ 3,7-8,0), среднее содержание диастазы – 64,0 ЕД (ДИ 32,0-128,0) и амилазы – 48,0 ЕД/л (ДИ 40,0-108,0). Эхографические изменения: РГПЖ $\geq 32,0$ мм (ДИ 28,0-34,0), диаметр селезеночной вены $\geq 4,0$ мм (ДИ 3,6-5,0), а также наличие свободной жидкости в брюшной полости в 25% случаев.

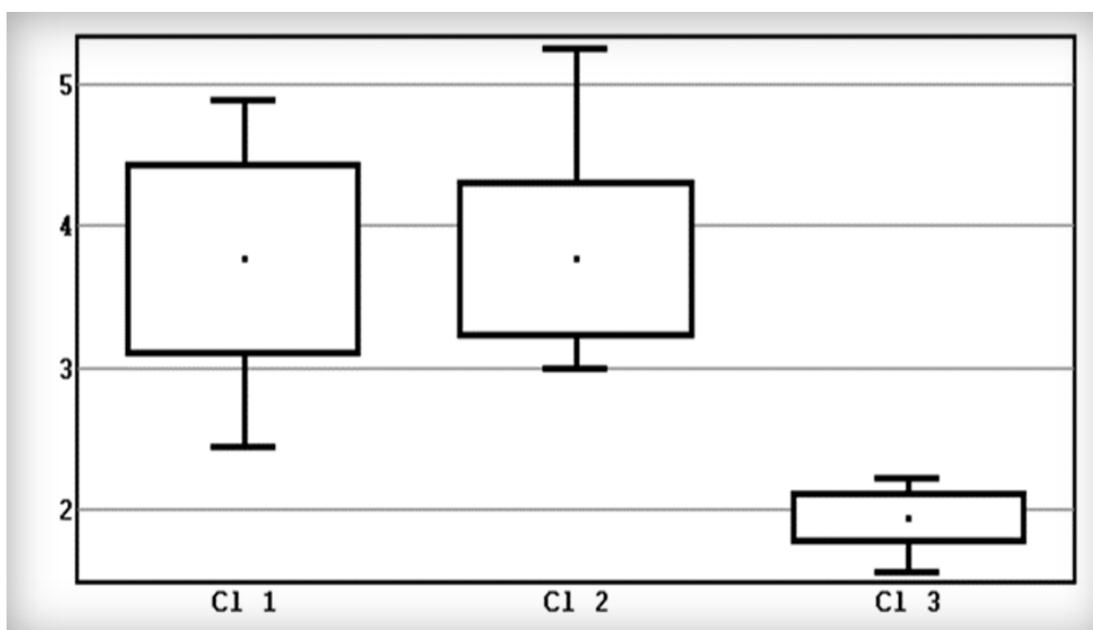
В III кластер вошли больные со средним возрастом 43 года (ДИ 35-55, $p = 0,046$) и средней продолжительностью пребывания в стационаре 5,5 койко-дней (ДИ 4-7). Только в этом кластере были зарегистрированы пациенты с удовлетворительным общим состоянием при поступлении – 13,6% от всех исследуемых пациентов.

Расчетные показатели интоксикации у этих пациентов были самыми низким, что подтверждено всеми применяемыми в исследовании ГИИ. Средний уровень АЛТ – 35 Ед/л (ДИ 30-45), среднее значение диастазы – 35 Ед (ДИ 16-64), и амилазы – 28 ЕД/л (ДИ 19-50). По данным УЗИ, РГПЖ не превышал 30,0 мм, диаметр холедоха был менее 8,0 мм, диаметр селезеночной вены – не более 7,0 мм, что соответствовало нормальным значениям этих показателей. Все пациенты III кластера были выписаны из отделения с выздоровлением.

Таким образом, наибольшее количество летальных исходов было зафиксировано у пациентов, отнесенных к I кластеру. У пациентов I и II кластеров, которые характеризовались более тяжелым течением заболевания и

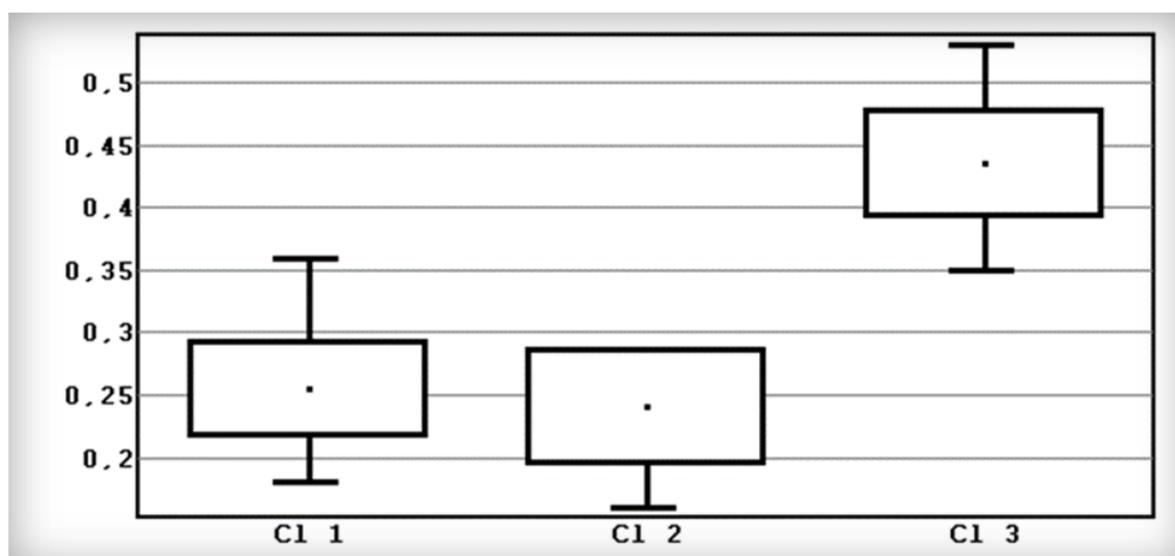
длительным пребыванием в хирургическом отделении, а также большей частотой оперативных вмешательств, выявлено повышение ГИИ-1 до 1,9, в то время как для пациентов с более легким течением заболевания, которые относились к III кластеру, данный показатель находился в пределах 1,05-1,82.

В нашем исследовании тяжесть течения ОП, определенная при поступлении, коррелировала с показателями ГИИ-3 (индекс Рейса) и ОПИ (общий показатель интоксикации). Выявлены обратные корреляции тяжести течения ОП с ГИИ-12 (лимфоцитарный индекс интоксикации), ГИИ-5 (индекс Гаркави) и ГИИ-10 (индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ) (Рисунки 3.19-3.21).



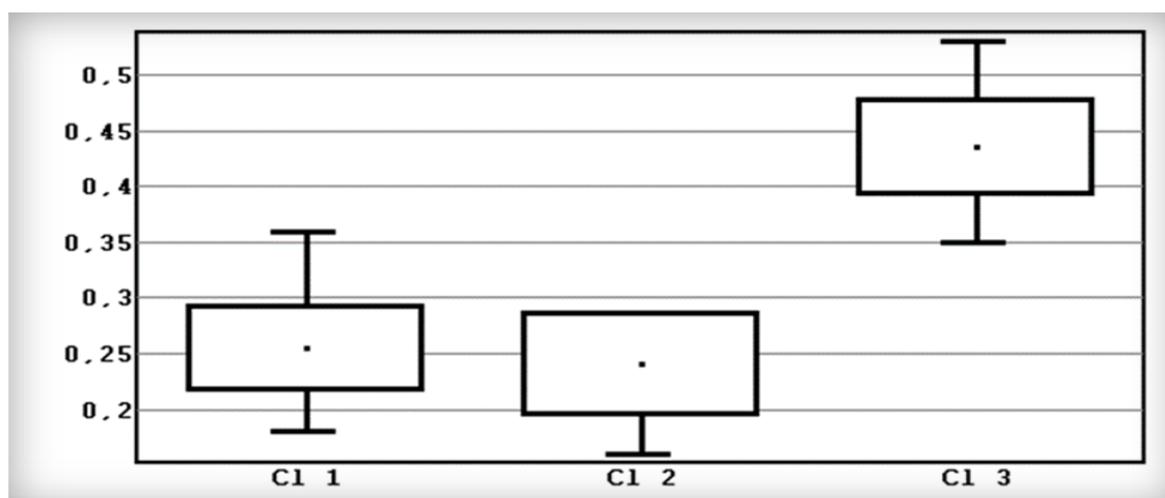
Примечания: центральные тенденции отличаются в кластерах 1 и 3, $p < 0,001$. Центральные тенденции отличаются в кластерах 2 и 3, $p < 0,001$. Сравнение формы распределения двух выборок. Критерий χ^2 . Переменные: CL 1, CL2 $\chi^2 = 14,50$, число степеней свободы $k=6$. Распределения отличаются на уровне значимости $p < 0,025$

Рисунок 3.19-Уровни ГИИ-3 (индекс Рейса) в трёх кластерах



Примечания: центральные тенденции отличаются в кластерах 1 и 3, $p < 0,001$. Центральные тенденции отличаются в кластерах 2 и 3, $p < 0,001$. Сравнение формы распределения двух выборок. Критерий χ^2 Переменные: CL 1, CL 2, $\chi^2 = 7,36$, число степеней свободы $k=7$. Различие распределений не является статистически значимым, $p = 0,392$.

Рисунок 3.20- Уровни ГИИ-5 (индекс Гаркави) в трёх кластерах



Примечания: центральные тенденции отличаются в кластерах 1 и 3, $p < 0,0001$. Центральные тенденции отличаются в кластерах 2 и 3, $p < 0,001$. Сравнение формы распределения двух выборок. Критерий χ^2 Переменные: CL 1, CL 2, $\chi^2 = 7,36$, число степеней свободы $k=7$. Различие распределений не является статистически значимым, $p = 0,392$

Рисунок 3.21-Уровни ГИИ-10 (индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ) в трёх кластерах

Максимальное повышение концентрации ферментов поджелудочной железы и среднее значение АЛТ было выявлено у пациентов II кластера, в котором преобладали больные с ОП небилиарного генеза. Увеличение головки поджелудочной железы, расширение селезеночной вены и наличие свободной жидкости в брюшной полости, по данным УЗИ, были характерными

признаками заболевания для пациентов II кластера. С помощью метода множественных сравнений по критериям Данна среди всех описанных выше 18 признаков мы выявили наиболее прогностически значимые факторы ОП, т.е. показатели риска летальности:

1. Индекс интоксикации Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко (ИИ-1) свыше 1,9.
2. Общий показатель интоксикации (ОПИ) выше 0,71.
3. Уровень ферментов АЛТ и АСТ выше пороговых значений (более 45 Ед/л).
4. Концентрация альфа-амилазы крови более 100 Ед/л.
5. Концентрация диастазы мочи более 124 Ед/л.
6. Диаметр холедоха более 8 мм.
7. Размер головки поджелудочной железы более 30,0 мм.
8. Диаметр селезёночной вены более 7,0 мм.
9. Наличие свободной жидкости в брюшной полости.

3.3 Отношение шансов выздоровления и рисков летальности у больных с острым панкреатитом

Для того чтобы ещё более сузить круг параметров и найти необходимый минимум прогностических критериев ОП, на 3 этапе исследования мы вновь провели регрессионный анализ данных, полученных уже на основе нейросетевого моделирования. После проведения регрессионного исследования было доказано, что существует линейная корреляционная связь между летальностью пациентов с ОП и уровнями интоксикации по данным ГИИ-1 ($R > 0$ на уровне значимости $p < 0,001$, коэффициент детерминации = 0,41); ГИИ-3 ($R > 0$ на уровне значимости $p < 0,001$, коэффициент детерминации = 0,5); ОПИ ($R > 0$ на уровне значимости $p < 0,001$, коэффициент детерминации = 0,21) и ГИИ-12 ($R > 0$ на уровне значимости $p < 0,001$, коэффициент детерминации = 0,45). Результаты исследования иллюстрированы Рисунками 3.22 – 3.25.

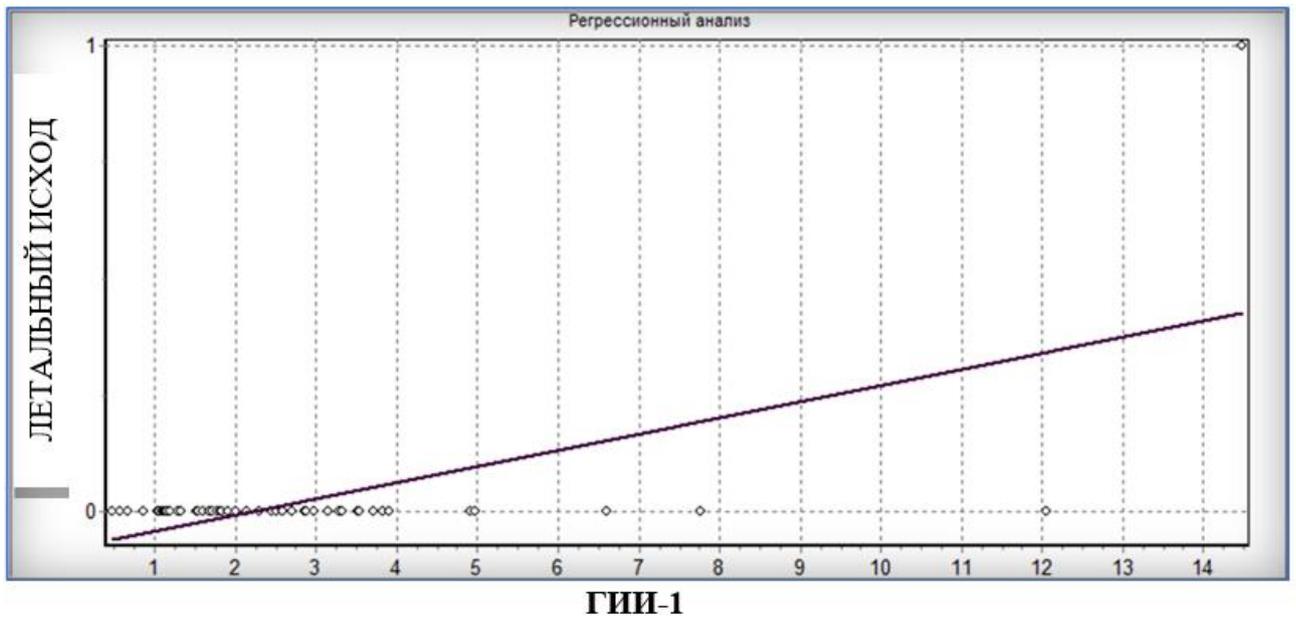


Рисунок 3.22-Линейная регрессия между уровнями ГИИ-1 (ГИИ Кальфа в модификации Хомича и Костюченко) и летальным исходом ($R > 0$ на уровне значимости $p < 0,001$, коэффициент детерминации = 0,41)

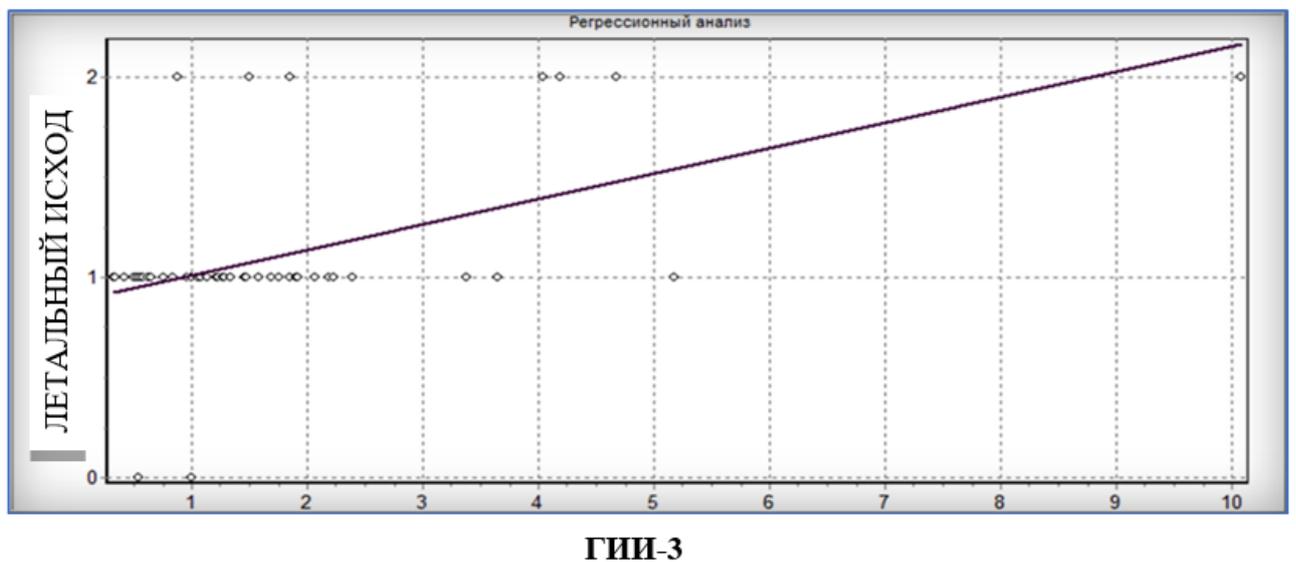
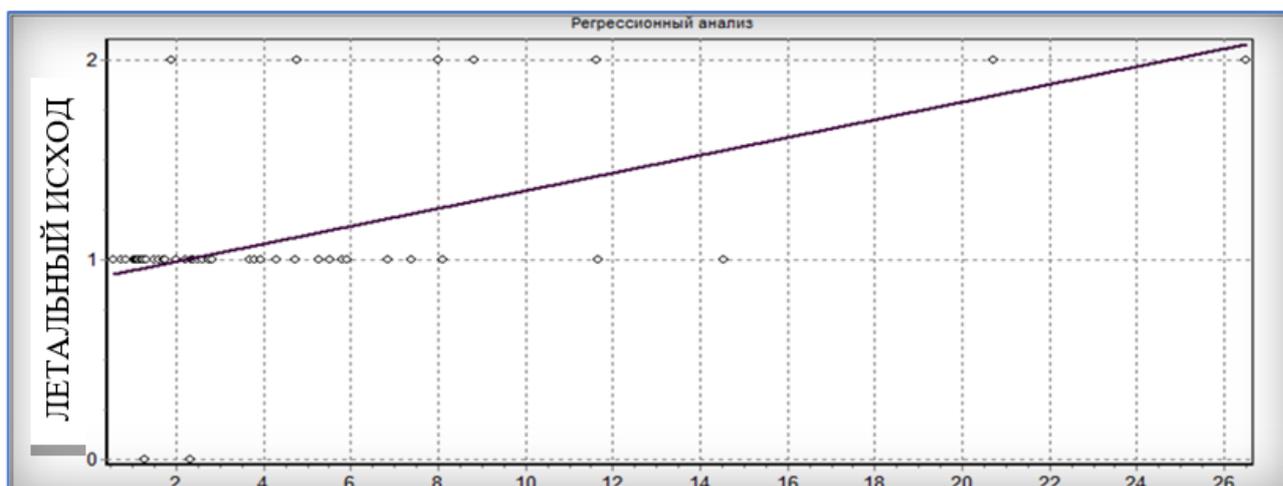


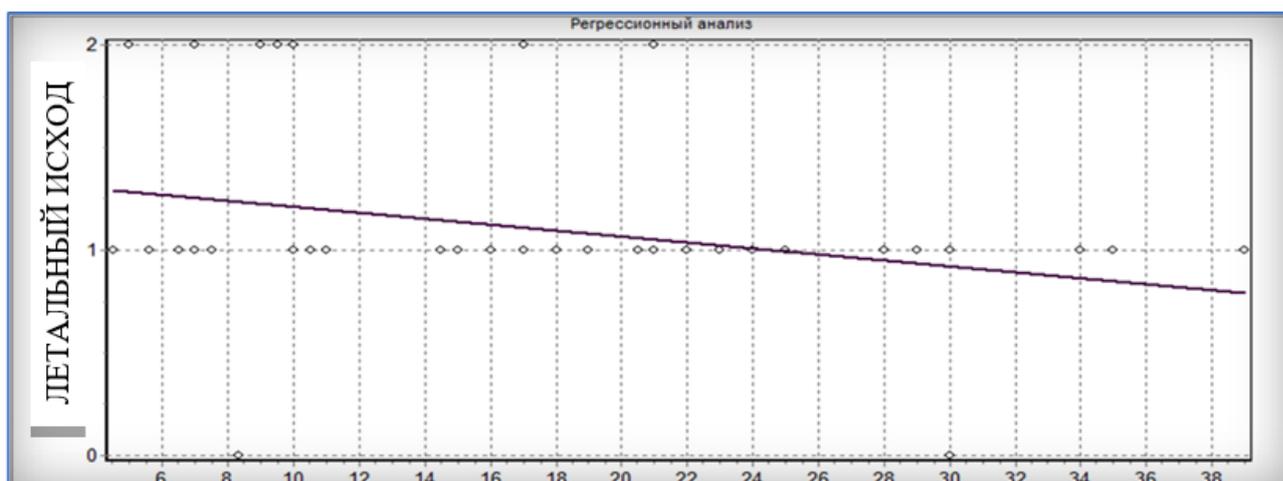
Рисунок 3.23-Линейная регрессия между уровнями ГИИ-3 (ГИИ Рейса) и летальным исходом ($R > 0$ на уровне значимости $p < 0,001$, коэффициент детерминации = 0,5)



ОПИ

Рисунок 3.24 - Линейная регрессия между уровнями ОПИ (общий показатель интоксикации) и летальным исходом ($R > 0$ на уровне значимости $p < 0,001$, коэффициент детерминации = 0,21)

Следует отметить, что лимфоцитарный индекс интоксикации (ГИИ-12) имеет прямую, но обратную регрессионную связь с параметром «летальный исход», что определяется его обратной пропорциональной значимостью.



ГИИ-12

Рисунок 3.25- Линейная регрессия между уровнями ГИИ-12 (общий показатель интоксикации) и летальным исходом ($R > 0$ на уровне значимости $p < 0,001$, коэффициент детерминации = 0,45)

В результате построения нейросетевой модели и повторного регрессионного анализа были определены основные, наиболее прогностически значимые, ГИИ для пациентов с ОП (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 - Основные индексы интоксикации для прогнозирования исхода острого панкреатита

ИИ	Формула	Нормальное значение
ГИИ Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко (ГИИ-1)	$\text{ГИИ-1} = \frac{0,1 \times \text{л} \times \text{н}}{100 - \text{н}}$	<1,8 [8, 136]
ГИИ Рейса (ГИИ-3)	$\text{ГИИ-3} = \frac{\text{с} + \text{п} + \text{юн.} + \text{миел}}{\text{м} + \text{л} + \text{э}}$	от 1,0±0,5 до 1,6±0,5 [8, 136]
Лимфоцитарный индекс интоксикации (ГИИ-12)	$\text{ГИИ-12} = \frac{\text{л}}{(\text{ю} + \text{п} + \text{с})}$	0,41±0,03 [8, 136]
Общий показатель интоксикации (ОПИ)	$\text{ОПИ} = \text{ГИИ-1} \times \text{Кл} \times \text{Кс}$	0,62±0,09 [8, 136]

Примечание: л – лимфоциты, н – нейтрофилы, с – сегментоядерные нейтрофилы, п – палочкоядерные нейтрофилы, ю – юные формы, л – лимфоциты, э – эозинофилы, Кл – поправочный коэффициент лейкоцитов, Кс – поправочный коэффициент СОЭ.

Для уточнения влияния на летальность больных с ОП различных уровней данных показателей были исследованы отношения рисков летального исхода (RR) [150]. Данные вычисления проводили с помощью четырёхпольной таблицы и формулы для расчёта (Таблица 3.9).

Отношение шансов можно вычислить, перемножив по обеим диагоналям данные в четырёхпольной таблице, а затем разделив полученные произведения одно на другое [150].

Таблица 3.9- Таблица расчета рисков летального исхода для конкретных параметров

	Исход есть	Исхода нет	Всего
Фактор риска есть	A	B	A + B
Фактор риска отсутствует	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	A + B + C + D

Так, при увеличении ОПИ больше 10 достоверным является высокий риск летальности – RR = 24,3 (2,8-209,8), при значимой чувствительности (Se) – 0,44 и специфичности (Sp) – 0,92 метода. При увеличении РГПЖ более 33 мм возрастает риск роста интоксикации (по ГИИ-1 более 3,2): RR = 1,97 (1,01-3,87), Se = 0,48, Sp = 0,75. Билиарный генез ОП также предопределяет риск высокого уровня интоксикации по ГИИ-1 (более 3,2): RR = 2,67 (1,36-5,25), Se = 0,43, Sp = 0,79.

Для определения связи исхода ОП с индивидуальными особенностями клинического течения, мы вычисляли отношения рисков летальности для различных сочетаний полученных данных (Таблица 3.10).

Таблица 3.10-Отношение рисков летальности у пациентов с острым панкреатитом

Комплекс факторов	Сочетание данных	Отношение рисков	Se	Sp
I	ГИИ-1 > 2,0	RR = 9,9	0,75	0,79
	ОПИ > 3,0			
	d СН (6-10 мм)			
	РГПЖ (20-40 мм)			
II	ГИИ-1 > 2,0	RR = 10,7	0,75	0,81
	ОПИ > 3,0			
	d СН (6-10 мм)			
	АЛТ (до 50 Ед/л)			
	АСТ (до 50 Ед/л)			
	амилаза (до 100 Ед/л)			
	диастаза (до 128 Ед/л)			

Продолжение Таблицы 3.10				
III	ГИИ-1>2,0	RR = 11,5	0,75	0,82
	ОПИ>3,0			
	d СН (6-10 мм)			
	РГПЖ (20-40 мм)			
	d VL (не более 3 мм)			
IV	ГИИ-1>2,0	RR = 16,2	0,75	0,87
	ОПИ>3,0			
	d СН (6-10 мм)			
	РГПЖ (20-40 мм)			
	d VL (не более 3,0 мм)			
	d VP (более 9,0 мм)			
V	ГИИ-1>2,0	RR = 19,4	0,75	0,9
	ОПИ>3,0			
	d СН (6-10 мм)			
	РГПЖ (20-40 мм)			
	d VL (не более 3 мм)			
	d VP (более 9 мм)			
	ГИИ-3>3,0			
VI	ГИИ-1> 2,0	RR = 58,5	0,75	0,99
	ОПИ>3,0			
	d СН (6-10 мм)			
	РГПЖ (20-40 мм)			
	d VL (более 7 мм)			
	d VP (более 9 мм)			
	ГИИ-3>3,0			
	ГИИ-12<0,12			

Примечания: ГИИ-1 – индекс интоксикации Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко, ОПИ – общий показатель интоксикации, ГИИ-3 – индекс интоксикации Рейса, d СН – диаметр холедоха, РГПЖ – размер головки поджелудочной железы, d VL – диаметр селезеночной вены, d VP – диаметр воротной вены, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ГИИ-12 – лимфоцитарный индекс интоксикации, Se – чувствительность, Sp – специфичность

Нами были сформированы 6 комплексов сочетаний различных показателей, которые характеризуются высоким риском летальности у больных с ОП. Риск летального исхода возрастал при присоединении изученных дополнительных параметров.

Выявлено, что минимальный риск летальности был зафиксирован при сочетании показателей ГИИ-1 более 2,0 и ОПИ более 3,0, если одновременно определялись: диаметр холедоха от 6 до 10 мм и РГПЖ в диапазоне от 20 до 40

мм (комплекс I), $RR = 9,9$ (1,09-90,2). Если ГИИ-1 >2,0 и ОПИ >3,0 в сочетании со значениями АЛТ <50ЕД\л, альфа-амилазы <100ЕД\л и диастазы <128 ЕД\л (комплекс II), то риск летальности также повышается до уровня $RR=10,7$ (ДИ 1,18-96,5).

Достоверно возрастает риск летальности при сочетании показателей ГИИ-1 >2,0 и ОПИ >3,0 в комбинации со значениями диаметра холедоха от 6 до 10 мм, РГПЖ от 20 до 40 мм, а также диаметра селезёночной вены в пределах 7,0 мм (комплекс III): $RR = 11,5$ (ДИ 1,27-103,5).

Если вышеперечисленное сочетание параметров дополняется увеличением диаметра воротной вены более 9 мм (комплекс IV), риск летальности при этом еще больше возрастает: $RR = 16,2$ (ДИ 1,8-143,5).

Также достоверно увеличивается риск летальности при условии, если к описанным выше факторам добавляется повышенный ГИИ-3 (ГИ Рейса) более 3,0 (комплекс V): $RR = 19,4$ (ДИ 2,2-169,9).

Наиболее высокий уровень летальности у пациентов с ОП был зафиксирован при сочетании следующих факторов: ГИИ-1 >2,0, ОПИ >3,0, ГИИ-3 >3,0, d СН (6-10мм), d-VL >7,0мм, РГПЖ (20-40мм), в VP >9мм и ГИИ-12 <0,12 (комплекс VI): $RR=58,5$ (ДИ 7,7-444,5).

Также, при вычислении отношения шансов на выздоровление (RO), было выявлено, что шанс кратковременного (до 7 суток) пребывания в стационаре у больных с ОП достоверно возрастает: при уровне ГИИ-1 $\leq 1,08$ ($RO = 0,22$ (ДИ 0,08-0,6)), при ГИИ-12 <0,4 ($RO = 0,24$ (ДИ 0,094-0,061)), при значениях ОПИ $\leq 2,0$ ($RO = 0,24$ (ДИ 0,087-0,652)) и при РГПЖ ≤ 30 мм ($RO = 0,114$ (ДИ 0,081-0,426)). Подобное сочетание предопределяет не только сокращение сроков пребывания в стационаре, но и отсутствие оперативного вмешательства и летальных исходов у данной категории больных.

3.4 Разработка балльной оценки раннего прогнозирования тяжести течения острого панкреатита

В качестве 4 этапа исследования, выявленные закономерности позволили нам разработать балльную систему прогнозирования исходов ОП (Таблица 3.11).

Таблица 3.11- Балльная система оценки прогнозирования острого панкреатита

Параметр	Значение	Оценка
Гематологические индексы		
ИИ-1	>2	2 балла
ИИ-1	<2	0 баллов
ОПИ	>3	2 балла
ОПИ	<3	0 баллов
ИИ-12	<0,12	0,5 баллов
ИИ-12	>0,12	0 баллов
ИИ-3	>3	0,5 баллов
ИИ-3	<3	0 баллов
Эхографические параметры		
d СН	4-6 мм	1 балл
d СН	<6 мм	0 баллов
РГПЖ	>33 мм	1 балл
РГПЖ	<33 мм	0 баллов
d VL	>7 мм	1 балл
d VL	<7 мм	0 баллов
Итоговая оценка		
Низкий риск летальности		≤5 баллов
Средний риск летальности		6-7 баллов
Высокий риск летальности		8 баллов

Примечания: ГИИ-1 – индекс интоксикации Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко, ОПИ – общий показатель интоксикации, ГИИ-3 – индекс интоксикации Рейса, ГИИ-12 – лимфоцитарный индекс интоксикации, d СН – диаметр холедоха, РГПЖ – размер головки поджелудочной железы, d VL – диаметр селезеночной вены.

Параметрам ГИИ-1 >2 и ОПИ >3 мы присвоили по 2 балла, учитывая их высокую прогностическую значимость. Эти показатели входят во все комплексы факторов роста летальности. Параметрам ГИИ-12 <0,12 и ГИИ-3 >3 присвоено по 0,5 балла, так как эти факторы не являются основополагающими, но только усугубляют вероятность летальности. Эхографические изменения

(диаметр холедоха 6-10 мм, РППЖ более 33 мм и диаметр селезеночной вены более 7 мм) оценены в 1 балл.

Увеличение диаметра воротной вены более 9 мм статистически не имело значения у больных с ТОП ($p > 0,005$). В настоящее время диаметр воротной вены в проекции ворот печени в норме составляет < 12 мм [139,140]. Данная анатомическая структура прогностически более значима у пациентов с заболеваниями печени и воротной системы. В связи с изложенным, в расчёт прогнозирования тяжести ОП этот параметр нами не учитывался в дальнейшем.

Таким образом, при наличии сочетаний ГИИ-1 $>$ 2, ОПИ $>$ 3 и, хотя бы одного из эхографических показателей (комплекс I, см. Таблица 3.10), по данному алгоритму вероятность летальности у больных с ОП соответствует или равна 5 баллам, что является низким, но достоверным риском. Если у больного имеют место все составляющие I комплекса, согласно нашей системе, вероятность летальности соответствует 6 баллам, что является средним риском. 8 баллам, высокому риску летальности, соответствует сочетание параметров VI комплекса.

С помощью последовательного сравнения комбинаций различных прогностических критериев была выявлена пропорциональная зависимость риска летальности при ОП от присоединения новых данных. Следует отметить, что указанные выше критерии статистически значимы для прогнозирования тяжести ОП, однако их эффективность для прогноза должна определяться только в комплексе.

ГЛАВА 4

ВАЛИДНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

4.1. Общая характеристика группы сравнения

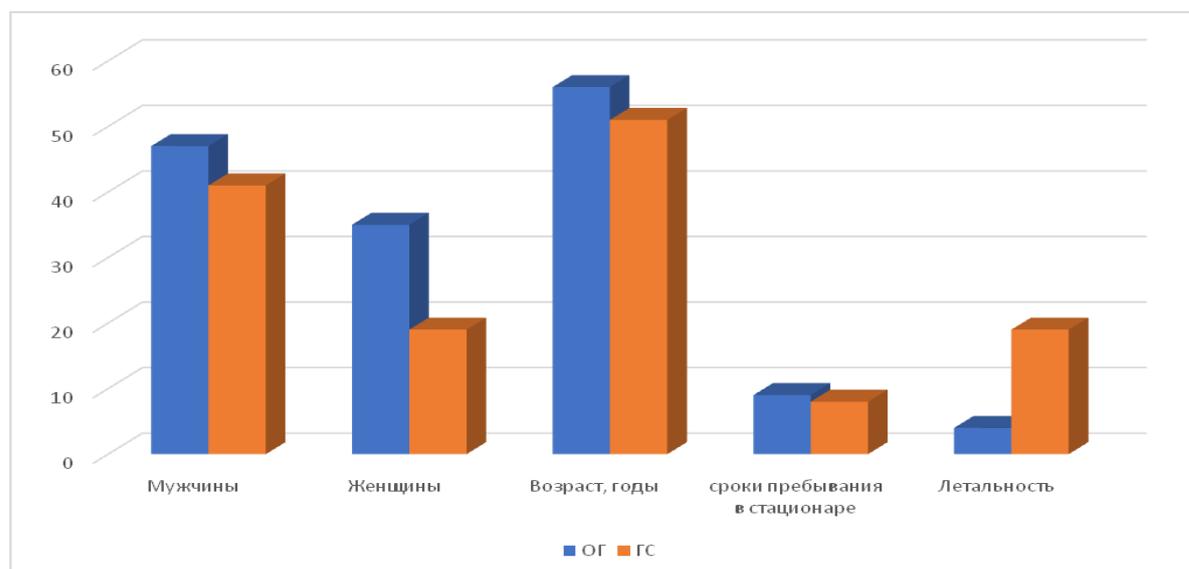
Для того чтобы определить информативность диагностических шкал прогнозирования ОП на пятом, заключительном, этапе нашего исследования, мы использовали группу сравнения в количестве 60 пациентов, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях ГБУ «ЦГКБ № 16 г. Донецка» с диагнозом острый панкреатит. В группе сравнения мы ретроспективно изучали 20 архивных историй болезни умерших пациентов с диагнозом тяжёлый острый панкреатит. 40 пациентов проспективной оценки группы сравнения были выписаны из отделения с улучшением после консервативного лечения, операций не было. Следует отметить, что группа сравнения была сопоставима с основной группой исследования по всем характеристикам (Рисунок 4.1).

Высокий уровень летальности (31,6%) позволил адекватно оценивать совпадение или не совпадение высокого риска летальности по прогнозу и реальный летальный исход ОП. На данном этапе мы целенаправленно использовали истории болезней умерших больных с ОП.

Для сравнения разработанной нами системы раннего прогнозирования ОП мы использовали 3 широко применяемые в хирургической практике шкалы: BISAP (Bedside Index of Severity in Pancreatitis), HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score) и qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment).

Выбор пал на эти системы оценки тяжести течения ОП, так как данные методики довольно просты в использовании, могут применяться у постели больного («прикроватные методы») и не являются дорогостоящими для пациента

и клиники. Также указанные методики имеют высокую чувствительность и специфичность к ОП.



Примечания: ОГ – основная группа; ГС – группа сравнения.

Рисунок 4.1-Сопоставимость групп исследования

Описание и интерпретация указанных выше систем прогнозирования представлены в Таблице 4.1.

Таблица 4.1-Ретроспективно используемые методы оценки риска летальности у пациентов с ОП

Показатели	BISAP	HAPS	qSOFA
1 показатель	Уровень мочевины более 8,9 ммоль/л; (1 балл)	Перитонит (есть/нет)	САД <100 мм рт. ст.; (1 балл)
2 показатель	Нарушение сознания (Шкала ком Glasgow <15); (1 балл)	Гематокрит (<42%)	ЧДД>22/мин.; (1 балл)
3 показатель	Наличие или отсутствие признаков ССВО* (2 и более); (1 балл)	Креатинин (<115 мкмоль/л)	Нарушение сознания (Шкала ком Glasgow <15; (1 балл)

Продолжение Таблицы 4.1.			
4 показатель	Возраст больного (>60 лет); (1 балл)	—	—
5 показатель	Наличие или отсутствие плеврального выпота; (1 балл)	—	—
Интерпретация	3 балла – риск летальности при ОП – 5-8%, 5 баллов и выше – риск летальности при ОП – 25%	Нормальные значения показателей указывают на возможность амбулаторного лечения	0-1 балл – низкий риск развития ТОП; 2-3 балла – высокий риск развития ТОП

Примечания: ССВО – синдром системного воспалительного ответа.

Система BISAP включает в себя 5 параметров: концентрация мочевины в сыворотке крови более 8,9 ммоль/л; (оценивается в 1 балл); нарушение сознания (по шкале ком Glasgow <15); (оценивается в 1 балл); наличие или отсутствие признаков синдром системного воспалительного ответа (2 и более); (оценивается в 1 балл); возраст больного более 60 лет (оценивается в 1 балл) и наличие или отсутствие плеврального выпота по данным УЗИ или рентгенографии (оценивается в 1 и 0 баллов соответственно).

При интерпретации данных системы BISAP 3 баллам соответствует риск летальности при ОП – 5-8%, 5 баллам и выше – 25%.

Система HAPS состоит из 3 параметров: наличие или отсутствие перитонита у пациента с ОП, определение креатинина в сыворотке крови при норме <115 мкмоль/л и определение гематокрита при норме <45%.

При определении нормальных описанных выше показателей системы NAPS у больного определяется легкий панкреатит, не требующий лечения в отделении интенсивной терапии.

При расчёте баллов системы qSOFA учитывается систолическое артериальное давление при обращении пациента с ОП <100 мм рт. ст. (оценивается в 1 балл); частота дыхательных движений > 22/мин (оценивается в 1 балл); нарушение сознания (по шкале ком Glasgow <15); (оценивается в 1 балл).

При суммировании баллов по шкале qSOFA представлена следующая интерпретация: 0 – 1 балл – низкий риск развития тяжелого панкреатита; 2 – 3 балла – высокий риск развития тяжелого панкреатита.

Методика, разработанная в результате нашего исследования, представлена в Таблице 4.2, а её подробное описание приведено в Главе 3.

Таблица 4.2-Оригинальная система раннего прогнозирования тяжести ОП

Показатель	Данные	Количество баллов
ГИИ-1	>2	2
ОПИ	>3	2
ГИИ-12	<0,12	0,5
ГИИ-3	>3	0,5
РГПЖ, мм	>33,0	1
d СН, мм	6-10	1
d VL, мм	>7,0	1
Интерпретация	≤ 5 баллов – низкий риск летальности при ОП 6-7 баллов – средний риск летальности при ОП 8 баллов – высокий риск летальности при ОП	

Примечания: ГИИ-1 – индекс интоксикации Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко, ОПИ – общий показатель интоксикации, ГИИ-12 – лимфоцитарный индекс интоксикации, ГИИ-3 – гематологический индекс Рейса, РГПЖ – размер головки поджелудочной железы, d СН – диаметр холедоха, d VL – диаметр селезёночной вены

4.2. Показатели информативности диагностических методов

Для характеристики информативности диагностических методов исследования служат объективные параметры, именуемые операционными характеристиками исследования.

К основным операционным характеристикам метода диагностики относятся: чувствительность (Se, sensitivity) – это способность диагностического метода давать правильный результат и специфичность (Sp, specificity) – это способность диагностического метода не давать ложноположительных результатов.

К вспомогательным критериям информативности относятся: точность (Ac, accuracy), прогностичность положительного результата (+VP, positive predictive value), прогностичность отрицательного результата (-VP, negative predictive value).

На всех пациентов группы сравнения и основной группы были рассчитаны балльные значения по приведенным выше шкалам, включая разработанную методику. Среди определяющих параметров рассчитывались специфичность, чувствительность, прогностичность метода, а также отношение рисков летальности с учётом критериев χ^2 , коэффициентов Крамера, Чупрова и Пирсона.

Полученные результаты мы сравнили между собой и рассчитали валидность (диагностическая эффективность) методик для раннего прогнозирования пациентов с острым панкреатитом (Таблица 4.3).

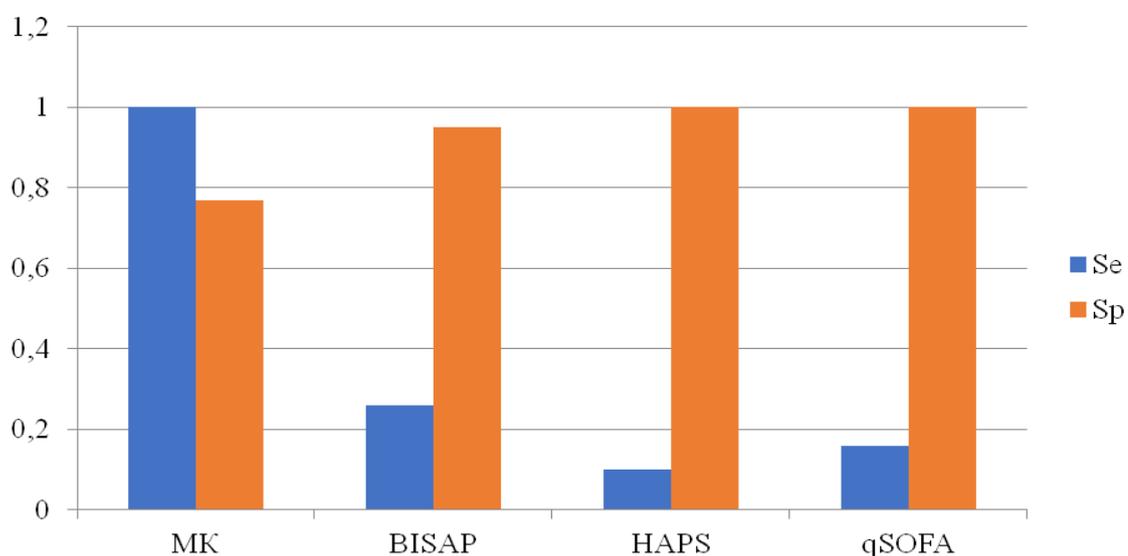
Так, в количественном соотношении при использовании методики клиники высокому риску летальности соответствовало 7 случаев, среднему риску – 10, низкому риску – 2. Чувствительность метода составила 100%, специфичность 78%, положительная прогностичность – 36,8%, отрицательная прогностичность – 68,3%, соотношение рисков летальности составило наивысший результат – 3,9 (ДИ 2,5-6,2) при $\chi^2 = 17,1$, $p < 0,001$. Сила связи сравниваемых параметров по критериям Крамера и Чупрова – относительно сильная, 0,534, по коэффициенту Пирсона – сильная связь, 0,666. Выписано было 5 пациентов со средним риском летальности и 36 больных с улучшением покинули клинику с лёгким риском летальности. При сравнении высокого и среднего рисков летальности, высокому риску соответствовало 17 пациентов по расчёту методики клиники, низкому

рisku – 2 пациента. В данном случае чувствительность снизилась на 11% и составила 89%, что также являлось наиболее лучшим результатом. При изучении специфичности метода, наоборот, этот показатель возрос на 10% и составил 88%. Прогностическая и отрицательная прогностичности составили 89,5% и 60% соответственно, что на 52,7% выше и на 8,3% ниже первоначального результата. Соотношение рисков летальности составило и на этом этапе наивысший результат – 17,7 (ДИ 3,7-57,7) при $\chi^2 = 33,4$, $p < 0,001$. Сила связи сравниваемых параметров по критериям Крамера и Чупрова – сильная, 0,746, по коэффициенту Пирсона – очень сильная связь, 0,846.

Выписано было 5 пациентов с высоким риском летальности и 36 больных – с лёгким риском летальности.

При оценивании показателей системы BISAP высокому риску летальности соответствовало 5 случаев, низкому риску летальности – 14. Чувствительность метода составила 26%, специфичность – 95%. Положительная прогностичность для шкалы BISAP была равна 26,3%, отрицательная прогностичность – 65%. Отношение рисков летальности составило 3,2 (ДИ 1,7-5,6), при $\chi^2 = 7,9$, $p = 0,005$. Сила связи сравниваемых параметров по критериям Крамера и Чупрова – средняя, 0,368, по коэффициенту Пирсона – относительно сильная связь, 0,489. Выписан 1 больной с высоким риском летальности и 39 пациентов – с низким риском летальности. Во время исследования системы NAPS среди показателей высокого риска летальности было 2 случая, среди низкого риска летальности – 17. Чувствительность данной шкалы составила 10,5%, специфичность – 100%. Положительная прогностичность оценивалась также в 10,5%, отрицательная прогностичность – 66,6%. Отношение рисков летальности было выше, чем в системе BISAP, но ниже, чем при сравнении методики клиники, и соответствовало 3,4 (ДИ 2,5-4,99) при $\chi^2 = 4,35$, $p = 0,035$. Сила связи сравниваемых параметров по критериям Крамера и Чупрова – средняя, 0,272, по коэффициенту Пирсона – относительно сильная связь, 0,37. Выписано было 40 пациентов с низким риском летальности. При изучении характеристик шкалы qSOFA мы получили следующие параметры: высокий риск летальности был

зафиксирован у 3 пациентов, низкий риск летальности – у 16. Чувствительность метода составила 15,8%, специфичность – 100%. Положительная прогностичность была равна 15,8%, отрицательная прогностичность – 66,7%. Отношение рисков летальности у данного метода составило второй результат после данных по методике клиники и составил 3,5 (ДИ 2,3-5,29) при $\chi^2 = 6,6$, $p = 0,01$. Сила связи сравниваемых параметров по критериям Крамера и Чупрова – средняя, 0,336, по коэффициенту Пирсона – относительно сильная связь, 0,45. Выписано было 40 пациентов с низким риском летальности. Таким образом, была выведена общая закономерность, позволяющая определить чувствительность и специфичность для каждой из сравниваемых шкал прогнозирования ОП (Рисунок 4.2).



Примечания: МК – методика клиники; Se – чувствительность; Sp – специфичность.

Рисунок 4.2- Чувствительность и специфичность методов раннего прогнозирования летального исхода острого панкреатита

По результатам финального этапа исследования (Таблица 4.3), установлено, что все сравниваемые шкалы высокоспецифичны для острого панкреатита (от 78% до 100%). Разработанная в результате исследования система имеет наиболее высокий уровень ($p < 0,001$) чувствительности – 100%, в то время как следующий, максимально близкий «по чувствительности» метод прогнозирования ОП, BISAP, имеет специфичность – 26%.

Таким образом, представленная методика раннего прогнозирования тяжести ОП обладает специфичностью 78% и чувствительностью 100%. Эти данные позволяют утверждать, что разработанная балльная шкала является статистически обоснованным методом раннего прогнозирования тяжести ОП.

Таблица 4.3-Диагностическая эффективность (валидность) сравниваемых систем раннего прогнозирования ОП

Показатели	Высокий риск	Средний риск	Низкий риск	Se	Sp	+VP	-VP	RR	χ^2	p	Сила связи	
	N	N	N								φ, Крамера, Чупрова	Коэффициент Пирсона
МК												
Летальный исход	7	10	2	1,0	0,78	36,8%	68,3%	3,9	17,1	<0,001	0,534 «относительно сильная»	0,666 «сильная»
Выписка	0	5	36									
Летальный исход (высокий и средний риск) *	17		2	0,89	0,88	89,5%	60%	14,7	33,4	<0,001	0,746 «сильная»	0,846 «очень сильная»
Выписка (высокий и средний риск) *	5		36									
BISAP												
Летальный исход	5		14	0,26	0,95	26,3%	65,0%	3,2	7,9	0,005	0,368 «средняя»	0,489 «относительно сильная»
Выписка	1		39									
HAPS												
Летальный исход	2		17	0,10	1,0	10,5%	66,6%	3,4	4,35	0,035	0,27 «средняя»	0,3 «средняя»
Выписка	0		40									
qSOFA												
Летальный исход	3		16	0,15	1,0	15,8%	66,7%	3,5	6,6	0,01	0,336 «средняя»	0,45 «относительно сильная»
Выписка	0		40									

Примечания: Se – sensitivity, чувствительность, Sp – specificity, специфичность, +VP - positive predictive value, прогностичность положительного результата, -VP - negative predictive value, прогностичность отрицательного результата; RR – «relative risk», относительный риск летального исхода, МК – разработанная методика клиники; χ^2 – Критерий Хи-квадрат для парных сравнений, φ, Крамера, Чупрова – критерий φ, Критерий V Крамера, Критерий K Чупрова (принимают одно и то же значение), Коэфф. Пирсона – нормированное значение коэффициента Пирсона, * - для совместного учета показателей высокого и среднего риска по МК – критерии оценки силы связи между «высоким риском по шкале» и исходом.

4.3. Апробация полученных результатов

В настоящее время в Российской Федерации стратификацию больных по степени тяжести ОП при поступлении больных в стационар проводят по шкале критериев первичной экспресс-диагностики тяжести ОП, рекомендованной СПб НИИ СП имени И.И. Джанелидзе – 2006 г. [151–153]. Используемые критерии данной методики описаны в Таблице 4.4.

Таблица 4.4-Прогностическая шкала оценки тяжести острого панкреатита (НИИ СП имени И.И. Джанелидзе, 2006 г)

№	Критерий
1	Перитонеальный синдром, олигурия
2	Олигурия (менее 250 мл за последние 12 часов)
3	Кожные симптомы (гиперемия лица, «мраморность», цианоз)
4	Систолическое артериальное давление менее 100 мм рт. ст.
5	Энцефалопатия
6	Уровень гемоглобина более 160 г/л
7	Количество лейкоцитов более 14 Г/л
8	Уровень глюкозы крови более 10 ммоль/л
9	Уровень мочевины более 12 ммоль/л
10	Метаболические нарушения по данным ЭКГ
11	Вишнёвый или коричнево-чёрный цвет ферментного эксудата, полученного при лапароскопии (лапароцентезе)
12	Выявление при лапароскопии распространённого ферментативного парапанкреатита, выходящего за границы сальниковой сумки и распространяющегося по фланкам
13	Наличие распространённых стеатонекрозов, выявленных при лапароскопии
14	Отсутствие эффекта от базисной терапии

Интерпретация полученных данных выглядит следующим образом [151]:

- если у пациента имеется минимум 5 признаков из числа перечисленных, то с 95% вероятностью у него – тяжёлая форма ОП.

- если имеется 2-4 признака – ОП средней тяжести.

- если нет ни одного признака или имеется максимум один из них – лёгкая (отёчная) форма ОП.

Для того, чтобы апробировать и доказать эффективность разработанной оригинальной методики прогнозирования тяжести ОП, мы провели сравнительный анализ двух методов: прогностической шкалы оценки тяжести острого панкреатита НИИ СП имени И.И. Джанелидзе (МД), и разработанной методикой клиники (МК). Мы оценивали пациентов группы сравнения (60 человек, в том числе на 20-ти умерших пациентах ретроспективного анализа), которые также были стратифицированы на 3 подгруппы, согласно МК: пациенты с низким, средним и высоким риском летальности ОП и по методике МД: пациенты с лёгкой, средней и тяжелой формами ОП.

В качестве статистического метода для парных сравнений мы использовали критерий χ^2 и угловое преобразование Фишера. Полученные результаты представлены в Таблице 4.5.

Таблица 4.5-Сравнительная характеристика разработанной методики прогнозирования ОП и шкалы оценки тяжести острого панкреатита НИИ СП имени И.И. Джанелидзе

Методика	МК			МД			χ^2 p		
	ВР	СР	НР	ТФ	СФ	ЛФ	ВР/ ТФ	СР/ СФ	НР/ ЛФ
Летальный исход (n; %)	7; 100%	10; 66,7%	2; 5,3%	9; 64,3%	4; 16,7%	6; 27,3%	p = 0,205	p = 0,005	p = 0,043
Доверительный интервал	75,7-100,0%	41,7-87,4%	0,5-14,5%	38,4-86,3%	4,8-33,8%	11,2-47,3%			
Выписка (n; %)	—	5; 33,3%	36; 94,7%	5; 35,7%	20; 83,3%	16; 72,7%	p = 0,205	p = 0,005	p = 0,043
Доверительный интервал	0,0-24,3%	12,6-58,3%	85,5-99,5%	13,7-61,6%	66,2-95,2%	52,7-88,8%			
Всего (n; %)	7; 11,7%	15; 25,0%	38; 63,3%	14; 23,3%	24; 40,0%	22; 36,7%	p = 0,150	p = 0,119	p = 0,006
Доверительный интервал	4,9-20,9%	15,0-36,6%	50,8-75,0%	13,6-34,8%	28,1-52,6%	25,0-49,2%			

Примечания: МК – разработанная методика клиники, МД – шкала НИИ СП имени И.И. Джанелидзе, ВР – высокий риск летальности, СР – средний риск летальности, НР – низкий риск летальности, ТФ – тяжелая форма ОП, СФ – средняя форма ОП, ЛФ – лёгкая форма ОП, χ^2 p – критерий хи-квадрат для парных сравнений.

По результатам сравнения (следует отметить, что подгруппы пациентов с «высоким риском летальности» по МК и с «тяжелой формой» по МД не имеют статистически значимых различий, ни по общей численности больных в группах ($p = 0,150$), ни по исходам – «летальный» или «выписка с выздоровлением» ($p = 0,205$).

Пациенты со «средним риском летальности» по МК и со «средней формой» по МД значимо различаются по исходам – летальность выше ($p = 0,005$) в группе «среднего риска летальности» по МК (66,7%), благоприятный исход (выписка с выздоровлением) преобладал ($p = 0,005$) в группе «средней формы ОП» по МД – 83,3% (Таблица 4.5).

Значимые различия были также выявлены между пациентами в подгруппе «низкого риска летальности» по МК и с «легкой формой ОП» по МД. Из 60 пациентов «низкий риск летальности» по МК был выявлен у 38 пациентов (63,3%), а «лёгкая форма ОП» по МД – только у 22 пациентов (36,7%) ($p = 0,006$).

Вероятно, такое различие между уровнем прогнозирования двух методик можно обосновать 14-ю пунктами клинико-диагностических показателей по МД (Таблица 4.4), которые достаточно «жёстко» оценивают неблагоприятное течение ОП, словно «утяжеляют» сам прогноз. Однако в группе пациентов с «лёгкой формой ОП» по МД летальность значительно выше (27,3%), чем количество умерших в группе с «низким риском летальности» по МК (5,3%) ($p = 0,043$).

Таким образом, достоверных различий в летальности в подгруппах «средней» и «лёгкой» формах ОП по МД не выявлено, а стратификация пациентов на «лёгкую форму ОП» по МД не является гарантией низкой летальности, в данной подгруппе умер каждый третий пациент (Рисунок 4.3).

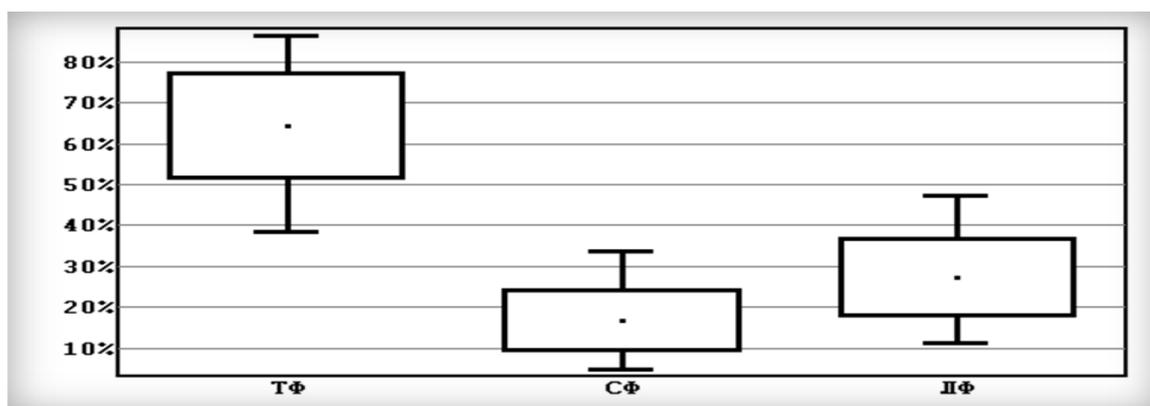


Рисунок 4.3- Летальность в трёх подгруппах по методике НИИ СП имени И.И. Джанелидзе: достоверных различий между СФ и ЛФ не выявлено. Примечания: ТФ – тяжёлая форма ОП, СФ – средняя форма тяжести ОП, ЛФ – лёгкая форма тяжести ОП

Летальность в группах «средней» и «лёгкой» форм ОП по МД не имеет значимых различий ($p = 0,608$) в то время, как в группе «среднего риска летальности» по МК количество умерших значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе «низкого риска летальности» (Рисунок 4.4).

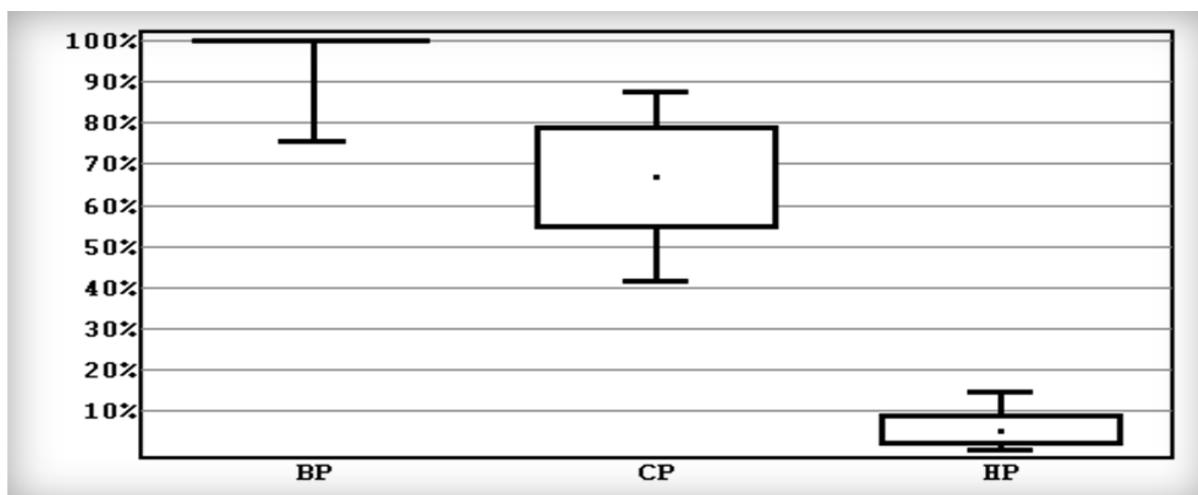


Рисунок 4.4- Летальность в трёх подгруппах по разработанной методике клиники: выявлены достоверные различия между всеми подгруппами. Примечания: BR – высокий риск летальности при ОП, CR – средний риск летальности при ОП, NR – низкий риск летальности при ОП

В определении среднего и низкого риска летальности возможности методик значительно отличаются. Причем, риск летального исхода (RR) при стратификации в группы по «лёгкой» и «средней» форм по МД не имеют различий $RR = 0,61$ (ДИ 0,198-1,883), $Se = 0,4$, $Sp = 0,44$. Риск летального исхода при стратификации в группы «среднего» и «низкого» рисков летальности по МК имеют значимые различия $RR = 12,667$ (ДИ 3,137-51,14), $Se = 0,83$, $Sp = 0,878$, этот показатель выше в группе со «средним риском летальности».

Таким образом, разработанная методика раннего прогнозирования тяжелого ОП и шкала экспресс-диагностики ОП НИИ Джанелидзе практически с одинаковой частотой прогнозируют тяжелое течение ОП с высокой вероятностью летального исхода.

Оценка по разработанной балльной системе может производиться с применением стандартного пакета Excel. Также для удобства использования разработанная методика была реализована в виде WEB-ресурса: <https://med-dnr.kexxlab.org/prognosis-of-pancreatitis> и в виде мобильного приложения с помощью QR-code (Рисунок 4.5). Предлагаемая методика может быть использована как прикроватный метод раннего прогнозирования тяжести ОП.



Рисунок 4.5- QR-code разработанной методики

На Рисунках 4.6 – 4.7 изображены варианты интерфейса с полями для ввода данных на смартфоне и на пользовательском компьютере.

Мед ДНР

https://med-dnr.kexxlab.org/prognosis-of-pancreatitis

Оценка прогнозирования острого панкреатита

Показатели анализа крови

Лейкоциты

Миелоциты

Моноциты

Лимфоциты

Юные формы

Палочкоядерные нейтрофилы

Сегментоядерные нейтрофилы

Плазматические клетки

Эозинофилы

Рисунок. 4.6- Интерфейс разработанной методики, реализованной в виде WEB-ресурса, на пользовательском компьютере

15:15

med-dnr.kexxlab.org

Оценка прогнозирования острого панкреатита

Показатели анализа крови

Лейкоциты

Миелоциты

Моноциты

Лимфоциты

Юные формы

Палочкоядерные нейтрофилы

Сегментоядерные нейтрофилы

Плазматические клетки

Эозинофилы

СОЭ

Рисунок. 4.7- Интерфейс разработанной методики на смартфоне

Предлагаемая методика может быть использована как прикроватный метод раннего прогнозирования тяжести ОП. Рисунок 4.8 иллюстрирует применение методики у постели пациента.

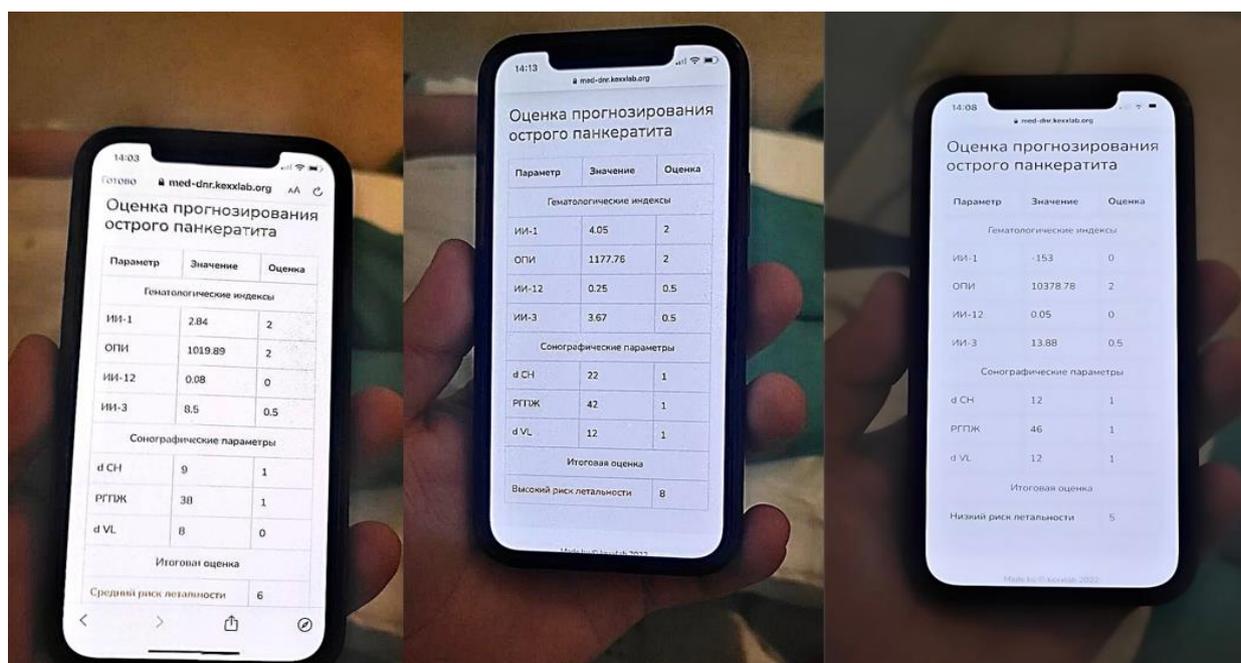


Рисунок 4.8- Примеры прогнозирования тяжести ОП с применением WEB-приложения у постели больного

Применение в клинической практике разработанной нами системы оценки тяжести ОП на базе ГБУ «ЦГКБ № 16 г. Донецка» (ДНР) за период 2020 – 2022 гг. позволило улучшить результаты лечения больных с ТОП за счет своевременного выбора оптимальной лечебной тактики: ранняя летальность при ТОП снизилась с 14,9 % до 7,8 % $RR = 2,648$ (ДИ 1,073-6,532), оперативная активность при ТОП значительно уменьшилась с 55,2 % до 23,5 % ($p < 0,001$).

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена с целью улучшить качество лечения больных тяжелым острым панкреатитом путём создания системы раннего прогнозирования тяжести течения ОП.

Анализ литературных данных показал, что проблема оказания лечебной помощи является в настоящее время актуальной для клинической медицины. ОП на сегодняшний день является одним из самых распространенных хирургических заболеваний желудочно-кишечного тракта [1-9]. Его удельный вес среди пациентов с острыми заболеваниями органов брюшной полости, проходящих стационарное лечение, достигает 23,6%, послеоперационная летальность – до 13,0%, а общая летальность при тяжелом течении составляет 22,7-23,6% [10–12]. Значительная часть заболевших относится к трудоспособному и репродуктивному возрасту, что подчеркивает социальную значимость проблемы [11, 12, 28–32].

Развитие панкреонекроза усугубляет течение ОП, ведет к возникновению синдрома полиорганной недостаточности и далее – сепсиса и его осложнений, что обуславливает высокий уровень летальности.

Перспективным путем повышения эффективности лечения ОП является активная лечебная тактика до развития полиорганной недостаточности, в период «терапевтического окна», осуществляемая в условиях ОИТ или профильного специализированного стационара [33]. В связи с этим приобретает актуальность проблема раннего прогнозирования развития ТОП, лежащего в основе дифференцированного подхода к выбору лечебной тактики.

Для прогнозирования ТОП предложен ряд критериев, как отдельных, так и объединенных в прогностические шкалы и системы. Наиболее популярными являются клинические и лабораторные критерии, однако в последние годы

начинают активно применяться с этой целью и результаты инструментальных исследований, в частности, эндоскопические технологии и ультразвуковая визуализация [34-37].

Следует отметить, что применение указанных шкал и критериев нередко бывает ограничено трудоемкостью, потребностью в сложных и длительных исследованиях. Кроме того, при достаточно высокой чувствительности большинство из них имеют невысокую специфичность, что обуславливает недостаточный клинический эффект их применения.

В частности, для объективной стратификации больных по степени тяжести течения панкреонекроза авторами рекомендовано в качестве стандарта использовать шкалу APACHE II в комплексе с определением в крови концентрации С-реактивного белка и КТ с внутривенным контрастированием [24]. Однако при достаточном качестве оценки состояния больного на момент поступления она не позволяет достоверно рассчитать прогноз тяжести ОП и риск развития осложнений. Последующая модификация шкалы – APACHE III – является громоздкой и сложной в исполнении, что ограничивает ее клиническое применение [67, 68].

Более показательными в определении нарастания патологического процесса являются системы, которые позволяют анализировать степень органной дисфункции.

Эффективными являются специфические шкалы оценки тяжести состояния больных с ОП, учитывающие морфологические и макроскопические показатели состояния поджелудочной железы по результатам ультразвукового исследования, компьютерной томографии и диагностической лапароскопии. На сегодняшний день наиболее популярными для «прикроватной» оценки тяжести ОП являются системы BISAP, HAPS, qSOFA [46, 51]. Однако все они имеют ряд ограничений, к которым, прежде всего, относится низкая специфичность.

Таким образом, в настоящее время является актуальной разработка системы прогнозирования клинического течения ОП, характеризующейся доступностью, быстротой реализации, не требующей высокотехнологичных

дорогостоящих исследований, которую можно применять непосредственно у постели пациента [38–41]. Важнейшим условием является сочетание высокой чувствительности такой системы с достаточной специфичностью, что позволяет избежать ложноположительных результатов прогнозирования и, соответственно, избыточных лечебных мероприятий. В поиске наиболее информативных прогностических факторов перспективным является использование современных цифровых технологий, в частности, искусственного интеллекта.

В основу исследования был положен постулат о возможности комплексного применения совокупности наиболее информативных прогностических факторов, избранных на основании статистического анализа с применением искусственного интеллекта.

В перечень потенциальных прогностических факторов были включены показатели, наиболее широко используемые в клинической практике – данные клинического и биохимического анализа крови, эндоскопических и ультразвуковых исследований. Сложные и трудоемкие исследования, требующие высокотехнологичного оборудования, например, КТ, в исследовании не рассматривались.

Исследование проведено на материале 142 пациентов возрастом 25-90 лет с ОП, которые были разделены на основную группу (82 больных) и группу сравнения – 60 больных. Лечебная помощь больным была оказана в соответствии со Стандартом специализированной медицинской помощи взрослым при остром панкреатите (диагностика и лечение) (2022). Всем пациентам выполнены клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, на основании которых были рассчитаны ГИИ по общепринятым формулам. Проводили по стандартным методикам эндоскопические исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. После статистической оценки полученного материала проводили нейросетевое моделирование и создание математических моделей ОП. Далее осуществляли

регрессионный анализ и оценку отношений рисков летальности для выявления наиболее информативных комплексных параметров, позволяющих прогнозировать течение ОП. На основании полученных данных была разработана система балльной оценки раннего прогнозирования тяжести ОП, оценена ее валидность и проведена апробация полученных результатов.

На основании корреляционного анализа подгрупп пациентов с легким, средней тяжести и тяжелым течением ОП из всех учитываемых в исследовании параметров были выделены 18 взаимно некоррелируемых признаков и гематологических индексов интоксикации. Для проведения кластеризации данных в многомерном пространстве признаков использовали сеть Кохонена с 18-ю нейронами во входном слое и 3-мя нейронами в выходном. В результате все анализируемые объекты были разделены на 3 кластера, каждый из которых является математической моделью ОП с различным уровнем летальности: 10%, 5%, и 0%.

На основании проведенного анализа среди всех 18 признаков было выявлено 9 наиболее прогностически значимых факторов ОП, т.е. предикторов летальности. К таковым были отнесены 3 биохимических, 4 ультразвуковых критерия и 2 индекса интоксикации. Для определения необходимого минимума прогностических критериев проведен регрессионный анализ полученных данных, который позволил выявить основные индексы интоксикации для прогнозирования исхода ОП: индекс Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко (ГИИ-1), индекс Рейса (ГИИ-3), лимфоцитарный индекс интоксикации (ГИИ-12) и общий показатель интоксикации (ОПИ). Для первых трех из вышеуказанных индексов выявлены линейные прямые регрессионные связи с летальным исходом у больных с ОП, для ГИИ-12 – выявлена обратная регрессионная связь.

С учетом полученных данных были определены 6 комплексов вышеуказанных показателей и оценен их риск летальности. Наиболее высоким ($RR_{VI} = 58,5$) риск летальности был для комплекса, включающего в себя: повышение ГИИ-1 свыше 2, ОПИ свыше 3, ГИИ-3 более 3, ГИИ-12 менее 0,12,

а также по данным УЗИ диаметр холедоха 6-10 мм, РГПЖ от 20-40 мм, диаметр селезёночной вены более 7 мм, диаметр воротной вены более 9 мм.

Данный комплекс и был положен в основу балльной системы оценки прогнозирования тяжести острого панкреатита, в котором каждому из вышеперечисленных признаков присваивалось 0-2 балла. Сумма баллов и определяла прогнозируемый риск летальности как низкий, средний или высокий.

Для клинической апробации разработанной системы (МК) проведен сравнительный анализ ОГ и ГС, которые были сопоставимы по всем характеристикам кроме летальности (в исследование целенаправленно были включены данные умерших больных с ТОП, чтобы адекватно оценивать совпадение или не совпадение высокого риска летальности по прогнозу и реальный летальный исход ОП). Для сравнительной оценки были использованы широко распространенные шкалы BISAP, HAPS и qSOFA. Критериями выбора шкал служили простота в использовании, возможность применения у постели больного, экономическая доступность, обоснованная с позиций доказательной медицины высокая чувствительность и специфичность к ОП.

Все пациенты ГС по степени тяжести ОП были разделены на 3 подгруппы: легкий, средней тяжести и тяжелый ОП и оценены по каждой из 4-х вышеуказанных шкал. Среди определяющих параметров рассчитывались специфичность, чувствительность, прогностичность метода, а также отношение рисков летальности с учётом критериев χ^2 , коэффициентов Крамера, Чупрова и Пирсона.

Для МК, BISAP, HAPS и qSOFA чувствительность метода составила соответственно 100%, 26%, 10,5% и 15,8%; специфичность 78%, 95%, 100% и 100%, положительная прогностичность – 36,8%, 65,0%, 10,5% и 15,8% отрицательная прогностичность – 68,3%, 66,6% 65,0% и 66,7% соотношение рисков летальности – 3,9 (2,5-6,2) при $\chi^2 = 17,1$ ($p < 0,001$), 3,2 (1,7-5,6) при $\chi^2 = 7,9$, ($p = 0,005$), 3,4 (2,5-4,99) при $\chi^2 = 4,35$, $p = 0,035$ и 3,5 (2,3-5,29) при $\chi^2 = 6,6$, $p = 0,01$.

Сила связи сравниваемых параметров по критериям Крамера и Чупрова была соответственно относительно сильная (0,534), относительно сильная (0,489), сильная (0,746), средняя (0,272) и средняя (0,336); по коэффициенту Пирсона соответственно сильная (0,666), относительно сильная (0,489), относительно сильная (0,37) и относительно сильная связь (0,45).

Полученные данные указывают, что МК характеризуется максимальной среди всех изученных шкал чувствительностью – 100%, однако имеет несколько более низкую специфичность – 78%. Следует отметить, что шкалы, характеризующиеся более высокой специфичностью, характеризуются значимо меньшей чувствительностью. Так, шкала NAPS, специфичность которой составляет 100%, имеет чувствительность всего 10,5%, что ограничивает эффективность ее клинического применения.

Наибольшее среди всех шкал значение показателя соотношения рисков летальности в МК – 3,9 – свидетельствует о высокой прогностической ценности шкалы в отношении летального исхода, что имеет несомненную клиническую значимость.

Также следует отметить максимальную силу связи сравниваемых параметров при применении МК, что указывает на репрезентативность полученных данных.

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует, что среди всех изученных шкал МК характеризуется оптимальным соотношением показателей прогностической ценности, в связи с чем ее применение для прогнозирования течения тяжести ОП представляется наиболее целесообразным.

Проведена клиническая апробация разработанной балльной системы раннего прогнозирования тяжести ОП. В качестве референтного метода использована шкала критериев первичной экспресс-диагностики тяжести ОП, разработанная в СПб НИИ СП имени И.И. Джанелидзе (2006) (МД) и рекомендованная в настоящее время к применению в Российской Федерации [151–153]. Указанная шкала включает 14 критериев, по итогам оценки которых

ОП стратифицируют как легкий, средней тяжести или тяжелый. В качестве статистического метода для парных сравнений использован критерий χ^2 и угловое преобразование Фишера.

Проведенный анализ показал, что у пациентов с ОП, оцененным по МК как с высоким риском летальности и по МД тяжелой формы, не имеют статистически значимых различий, ни по общей численности больных в группах ($p = 0,150$), ни по исходам – «летальный» или «выписка с выздоровлением» ($p = 0,205$). Однако между подгруппами с ОП средней тяжести по МД и среднего риска летальности по МК, а также легкой формы по МД и низкого риска летальности по МК отмечены значимые различия по исходам. Так, летальность была выше ($p = 0,005$) в группе «среднего риска летальности» по МК (66,7%), благоприятный исход (выписка с выздоровлением) преобладал ($p = 0,005$) в группе «средней формы ОП» по МД – 83,3%.

Таким образом, разработанная методика раннего прогнозирования тяжелого ОП и шкала экспресс-диагностики ОП НИИ Джанелидзе практически с одинаковой частотой прогнозируют тяжелое течение ОП с высокой вероятностью летального исхода.

В определении среднего и низкого рисков летальности возможности методик значимо отличаются. Так, риск летального исхода (RR) при стратификации в группы по «лёгкой» и «средней» форм по МД не имеют различий, а риск летального исхода при стратификации в группы «среднего» и «низкого» рисков летальности по МК имеют значимые различия.

Вероятно, такое различие между уровнем прогнозирования двух методик можно объяснить использованием в МД значительного количества клинико-диагностических показателей по МД (14 против 7 по МК), которые достаточно «жестко» оценивают неблагоприятное клиническое течение ОП, «утяжеляя» прогноз. В то же время в группе пациентов с «лёгкой формой ОП» по МД летальность значительно выше (27,3%), чем в группе с «низким риском летальности» по МК (5,3%) ($p = 0,043$). При этом достоверных различий в

летальности в подгруппах «средней» и «лёгкой» формах ОП по МД не выявлено, т.е. стратификация пациентов на «лёгкую форму ОП» по МД не является гарантией низкой летальности, в данной подгруппе умер каждый третий пациент. При этом по МК в группе «среднего риска летальности» количество умерших значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе «низкого риска летальности», что указывает на более обоснованное деление на подгруппы с применением МК.

Оценка по разработанной балльной системе может производиться с применением стандартного пакета Excel на любом компьютере с минимальными системными требованиями. Также для удобства использования разработанная методика была реализована в виде WEB-ресурса с персональным QR-code, что облегчает раннее прогнозирование тяжести ОП в условиях повседневной клинической практики.

Применение разработанной системы раннего прогнозирования тяжести ОП на базе ГБУ «ЦГКБ № 16 г. Донецка» (ДНР) за период 2020 – 2022 гг. позволило улучшить результаты лечения больных с ТОП за счет своевременного выбора оптимальной лечебной тактики: ранняя летальность при ТОП снизилась с 14,9 % до 7,8 % $RR = 2,648$ (ДИ 1,073-6,532), оперативная активность при ТОП значимо уменьшилась с 55,2 % до 23,5 % ($p < 0,001$). Полученные данные указывают на целесообразность применения представленной системы оценки тяжести ОП (МК) в клинической практике, в т.ч. в качестве «прикроватного метода» в условиях ургентной клиники. Простота и доступность методик, необходимых для оценки прогностических факторов, делает методику воспроизводимой, применимой как в специализированных профильных стационарах, так и в лечебных учреждениях, не оснащенных высокотехнологичным оборудованием.

Таким образом, в результате проведенных исследований все поставленные задачи были разрешены, а цель работы – улучшить качество лечения больных тяжелым острым панкреатитом путём создания системы раннего прогнозирования тяжести течения ОП – достигнута.

ВЫВОДЫ

1. Раннее прогнозирование течения тяжести ОП определяется оценкой комбинации факторов: комплекс параметров ГИИ Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко $>2,0$; общий показатель интоксикации $>3,0$; ГИИ Рейса $>3,0$; лимфоцитарный индекс интоксикации $<0,12$; РГПЖ (20-40 мм); диаметры холедоха (6-10 мм), селезёночной вены (≥ 7 мм), риск летальности RR – 58,5 (ДИ 7,7-444,5), $p = 0,0012$.

2. Значимыми ($p = 0,001$) предикторами летальности ОП, выявленными посредством разработанных нейросетевых моделей, являются: индекс интоксикации Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко свыше 1,9; общий показатель интоксикации выше 0,71; уровень АЛТ и АСТ выше пороговых значений (>45 ЕД/л); концентрация альфа-амилазы крови более 120 ЕД/л; концентрация диастазы мочи более 124 ЕД; диаметр холедоха более 8 мм; размер головки поджелудочной железы более 30 мм; диаметр селезёночной вены более 7,0 мм; наличие свободной жидкости в брюшной полости.

3. Разработанная балльная шкала, включающая в себя ГИИ Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко (0-2 балла), общий показатель интоксикации (0-2 балла), лимфоцитарный индекс интоксикации (0-0,5 балла), ГИИ Рейса (0-0,5 балла), РГПЖ (0-1 балл), диаметры холедоха (0-1 балл) и селезёночной вены (0-1 балл), достоверно ($p = 0,0012$) позволяет прогнозировать тяжелое течение ОП.

4. Система раннего прогнозирования тяжести течения ОП валидна: чувствительность 100%, специфичность 78%, положительная прогностичность 36,8%, отрицательная прогностичность 68,3%, отношение рисков летальности 3,9 (2,5–6,2); значимых различий с прогнозированием тяжелой формы ОП по экспресс-шкале НИИ Джанелидзе не выявлено ($p = 0,205$).

5. Применение разработанной системы оценки тяжести ОП позволило улучшить результаты лечения больных с ТОП за счет своевременного выбора оптимальной лечебной тактики: ранняя летальность при ТОП снизилась с 14,9% до 7,8% RR = 2,648 (ДИ 1,073-6,532), оперативная активность при ТОП значимо уменьшилась с 55,2% до 23,5% ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все пациенты с ОП при госпитализации должны быть стратифицированы по степени тяжести ОП.
2. Для стратификации больных целесообразно использовать разработанную систему раннего прогнозирования тяжести ОП.
3. Разработанная система раннего прогнозирования тяжести ОП рекомендуется к использованию как в WEB-приложении, так и на любом устройстве с наличием пакета Excel.
4. Результаты раннего прогнозирования тяжести ОП с применением предложенной системы следует использовать для своевременного выбора оптимальной лечебной тактики с целью уменьшения количества послеоперационных осложнений и снижения летальности у больных с ТОП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГИИ – гематологический индекс

ГИИ-0 – индекс интоксикации В. Островского

ГИИ-1 – индекс интоксикации Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко

ГИИ-2 – классический индекс интоксикации Кальф-Калифа

ГИИ-3 – индекс интоксикации Рейса

ГИИ-4 – ядерный индекс интоксикации Г.Д. Даштаянца

ГИИ-5 – индекс интоксикации Гаркави

ГИИ-6 – индекс иммунореактивности

ГИИ-7 – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов

ГИИ-8 – индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов

ГИИ-9 – индекс соотношения эозинофилов и лимфоцитов

ГИИ-10 – индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ

ГИИ-11 – индекс соотношения агранулоцитов и СОЭ

ГИИ-12 – лимфоцитарный индекс интоксикации

ДИ – доверительный интервал

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖП – желчный пузырь

ОП – острый панкреатит

ОПИ – общий показатель интоксикации

ПАТ – пептид активации трипсиногена

ПЖ – поджелудочная железа

РГПЖ – размер головки поджелудочной железы

САД – систолическое артериальное давление

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТНП – тяжёлый некротический панкреатит

ТОП – тяжёлый острый панкреатит

УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦВД – центральное венозное давление
ЧСС – частота сердечных сокращений
BISAP – Bedside Index of Severity in Pancreatitis
CTSI – CT severity index
d CH – диаметр холедоха
d VL – диаметр селезёночной вены
d VP – диаметр воротной вены
FiO₂ – показатель фракции кислорода на вдохе
HAPS – Harmless Acute Pancreatitis Score
MODS – Multiple Organ Dysfunction Syndrome
PaO₂ – давление кислорода в артериальной крови
PAR – pressure adjusted heart rate
qSOFA – Quick Sequential Organ Failure Assessment
RR – отношение рисков летальности
SAPS – Simplified Acute Physiology Score
Se, sensitivity – чувствительность
SOFA – Sequential Organ Failure Assessment
Sp, specificity – специфичность

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Munigala, S. Case-fatality from acute pancreatitis is decreasing but its population mortality shows little change [Text] / S. Munigala, D. Yadav // *Pancreatology*. – 2016. – №16(4). – P. 542–550.
2. Incidence of acute pancreatitis in Albanian population [Text] / F. Kurti [et al.] // *Mater Sociomed*. – 2015. – №27(6). – С. 376–369.
3. Ранние предикторы тяжелого течения острого панкреатита [Текст] / В. В. Киселев [и др.] // *НМП*. – 2023. – №1. – С. 45 – 49.
4. Karakayali, F. Y. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis [Text] / F. Y. Karakayali // *World J. Gastroenterol*. – 2014. – №20(37). – P. 412–423.
5. Подлужный, В. И. Острый панкреатит – современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении [Текст] / В. И. Подлужный // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2017. – №2(4). – С. 62–71.
6. Modern approaches to treatment of destructive forms of pancreatitis, ways to reduce mortality [Text] / N. A. Borodin [et al.] // *Medical Science and Education of the Ural*. – 2015. – №2. – P. 70–73.
7. Имаева, А. К. Показатели заболеваемости и смертности при остром панкреатите как индикатор состояния медицинской помощи на региональном уровне [Текст] / А. К. Имаева, Т. И. Мустафин, С. Р. Половинкина // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. – 2020. – №28(6). – С. 1298–1303.
8. Сперанский, И. И. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности

проводимого лечения [Текст] / И. И. Сперанский, Г. Е. Самойленко, М. В. Лобачева // Здоровье Украины. – 2009. – №6(19). – С. 51–57.

9. Huang, P. Impact of the Duration of Organ Failure on Mortality in Patients with Acute Pancreatitis [Text] / P. Huang, D. Lu, W. Wang // *Pancreas*. – 2020. – №49(8). – P. 73–75.

10. Дарвин, В. В. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения [Текст] / В. В. Дарвин // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2018. – №23(2). – С. 76–83.

11. Knudsen, J. S. Acute pancreatitis: 31-Year trends in incidence and mortality: A Danish population-based cohort study [Text] / J. S. Knudsen // *Pancreatology*. – 2020. – №20(7). – P. 1332–1339.

12. Petrov, M. S. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis [Text] / M. S. Petrov, D. Yadav // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – №16(3). – P. 175–184.

13. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis [Text] / S. D. Crockett [et al.] // *Gastroenterology*. – 2018. – №154(4). – P. 1096–1101.

14. Yadav, D. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review [Text] / D. Yadav, A. B. Lowenfels // *Pancreas*. – 2006. – №33(4). – P. 323–330.

15. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis [Text] / P. J. Fagenholz // *Epidemiology*. – 2007. – №17(7). – P. 491–497.

16. The Changing Epidemiology of Acute Pancreatitis Hospitalizations: A Decade of Trends and the Impact of Chronic Pancreatitis [Text] / S. G. Krishna [et al.] // *Pancreas*. – 2017. – №46(4). – P. 482–488

17. Management and outcomes of acute pancreatitis patients over the last decade: A US tertiary-center experience [Text] / E. Koutroumpakis [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – №17(1). – P. 32–40.
18. Trends and Outcomes of Hospitalizations Related to Acute Pancreatitis: Epidemiology From 2001 to 2014 in the United States [Text] / J. Gapp [et al.] // *Pancreas*. – 2019. – №48(4). – P. 548–554.
19. Somashekar, G. The Changing Epidemiology of Acute Pancreatitis Hospitalizations: A Decade of Trends and the Impact of Chronic Pancreatitis [Text] / G. Somashekar, K. Amrit, A. Phil // *Pancreas*. – 2019. – №46(4). – P. 482–488.
20. Hospital Trends of Acute Pancreatitis During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic [Text] / L. Mitchell [et al.] // *Pancreas*. – 2019. – №51(5). – P. 422–426.
21. Temporal Trends in Incidence and Outcomes of Acute Pancreatitis in Hospitalized Patients in the United States From 2002 to 2013 [Text] / E. Brindise [et al.] // *Pancreas* 48(2). – P. 169–175.
22. Кондратенко, П. Г. Острый панкреатит [Текст] / П. Г. Кондратенко, А. А. Васильев, М. В. Конькова. – Донецк: Научное издание, 2008. – 352 с.
23. Островский, В. К. Оценка тяжести течения и определения прогноза у больных острым панкреатитом [Текст] / В. К. Островский, П. Н. Родионов, С. В. Макаров // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2011. – №8. – С. 58–60.
24. Валеев, А. А. Оценка тяжести состояния больных с острым деструктивным панкреатитом при выборе тактики лечения [Текст] / А. А. Валеев // *Казанский медицинский журнал*. – 2013. – №1. – С. 633–638.
25. Мурызина, О. Ю. Определение риска осложненного течения острого панкреатита по результатам клинического ответа пациента на стартовую инфузию [Текст] / О. Ю. Мурызина, О. С. Устиянович // *Медицина неотложных состояний*. 2019. – №. 7(102). – С. 18–25.

26. Прогнозирование степени тяжести острого панкреатита с использованием ультразвуковых маркеров и клинических шкал [Текст] / В. А. Руденко [и др.] // НМП. – 2022. – №2. С. 274 – 278.
27. Жариков, О. Г. Прогнозирование гнойно-септических осложнений тяжелого острого панкреатита [Текст] / О. Г. Жариков // Новости хирургии. – 2008. – №. 16(4). – С. 117–125.
28. Зубарев, П. Н. Причины летальных исходов при остром деструктивном панкреатите [Текст] / П. Н. Зубарев, И. Д. Косачев, Т. В. Паскарь // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – №. 11(4). – С. 161–168.
29. Данилов, М. В. Дискуссионные вопросы хирургии острого деструктивного панкреатита [Текст] / М. В. Данилов // Анналы хирургической гепатологии. – 2001. – №. 6(1). – С. 125–130.
30. A New Marker to Determine Prognosis of Acute Pancreatitis: PLR and NLR Combination [Text] / M. Kaplan [et al.] // J. Med. Biochem. – 2018. – №. 37(1). – P. 21–30.
31. Trivikraman, R. Validity of bedside index of severity in acute pancreatitis score in comparison with C reactive protein in assessing the severity of acute pancreatitis [Text] / R. Trivikraman, R. Chayampurath, J. Malieckal // International Journal of Research in Medical Sciences. – 2016. – №4(12). – P. 5248–5251.
32. Beger, H. G. Natural history of necrotizing pancreatitis [Text] / H. G. Beger, B. Rau, R. Isenmann // Pancreatology. – 2003. – №3(2). – P. 93–101.
33. Тяжелый острый панкреатит с ранней прогрессирующей полиорганной недостаточностью [Текст] / И. В. Александрова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – №(9). – С. 29–33.
34. Дибиров, М. Д. Панкреонекроз. Протокол диагностики и лечения [Текст] / М. Д. Дибиров, А. А. Юанов. – Москва, 2012. – 366 с.

35. Протоколы обследования и лечения больных острым панкреатитом: методические рекомендации [Текст]. Под редакцией Ю.Л. Шевченко. – М., 2010. – 21 с.
36. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis [Text] / A. Leppaniemi [et al.] // World J. Emerg. Surg. – 2019. – Vol. 14, №1. – P. 27.
37. The open abdomen in trauma and non-trauma patients: WSES guidelines [Text] / F. Coccolini [et al.] // World J. Emerg. Surg. – 2018. – №13. – P. 7.
38. Фомин, А. В. Оценка тяжести состояния больных острым панкреатитом (обзор литературы) [Текст] / А. В. Фомин, А. В. Гидранович // Вестн. Витебского государственного медицинского университета. – 2004. – Т. 3, №1. – С. 41–50.
39. Балныков, С.И. Прогнозирование исхода заболевания у больных некротическим панкреатитом [Текст] / С. И. Балныков, Т. Ф. Петренко // Хирургия. – 2010. – №3. – С. 37–40.
40. Александрович, Ю. С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний [Текст] / Ю. С. Александрович, В. И. Гордеев. – СПб.: Сотис, 2007. – 140 с.
41. Какаулина, Л. Н. Раннее прогнозирование тяжести острого панкреатита с помощью использования классификации Balthazar в ультразвуковой диагностике [Текст] / Л. Н. Какаулина, И. В. Верзакова, В. А. Руденко // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2021. – №4. – С. 9–12.
42. Эктов, В. Н. Модель этапного оказания лечебно-диагностической помощи больным острым панкреатитом [Текст] / В. Н. Эктов // Хирург. – 2019. – №9. – С. 12–25.
43. Пугаев, А. В. Острый панкреатит: монография [Текст] / А. В. Пугаев, Е. Е. Ачкасов. – Москва: ИНФРА-М, 2019. – 263 с.

44. Винник, Ю.С. Объективная оценка тяжести больных острым панкреатитом с помощью прогностических шкал [Текст] / Ю. С. Винник [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – №6. – С. 13–18.
45. High quantity and variable quality of guidelines for acute pancreatitis: a systematic review / B. P. Loveday [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, №7. – P. 1466–1476.
46. Severe acute pancreatitis: advances and insights in assessment of severity and management / G. Brisinda [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 23, №7. – P. 541–551.
47. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis [Text] / T. L. Bollen [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 107 №4. – P. 612-619.
48. Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany [Text] / V. Phillip [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – №9 (3). – P. 995–1000.
49. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [Text] / E. P. Dellinger [et al.] // Ann. Surg. – 2007. – №245. – P. 674–683.
50. Чаплинский, В. В. Острый панкреатит [Текст] / В. В. Чаплинский, А. И. Гнатышак. – М.: Медицина, 2020. – 268 с.
51. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [Text] / P. A. Banks [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62 №1. – P. 102-111.
52. Ромащенко, П. Н. Острый панкреатит. Аспекты диагностики и лечения [Текст] / П. Н. Ромащенко, Е. Ю. Струков. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2013. – 48 с.

53. Литвин, А.А. Инфицированный панкреонекроз: компьютерное прогнозирование, профилактика, диагностика и хирургическое лечение [Текст] / дис. ... д-ра мед. наук. / А. А. Литвин. – Гомель, 2014. – 256 с.
54. Винник, Ю. С. Диагностическая ценность интегральных шкал в оценке степени тяжести острого панкреатита и состояния больного [Текст] / Ю. С. Винник, С. С. Дунаевская // Вестн. РАМН. – 2015. – №1. – С. 90–94.
55. Эффективность шкалы qSOFA в стратификации острого панкреатита [Текст] / А. А. Литвин [и др.] // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2018. – №. 13(1). – С. 308–316.
56. Неотложная хирургия органов брюшной полости [Текст] / П. Г. Кондратенко [и др.]. – Д.: Заславский, 2013. – 720 с.
57. Ушаков, А. А. Современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации острого панкреатита [Текст] / А. А. Ушаков, В. И. Овчинников, Д. А. Бабушкин // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – С. 2.
58. Ранняя диагностика легкого острого панкреатита [Текст] / А. В. Попов [и др.] // Хирургия. – 2016. – №. 7. – С. 11–17.
59. Фомин, А. В. Оценка тяжести состояния больных острым панкреатитом [Текст] / А. В. Фомин, А. В. Гидранович // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2004. – №. 3(1). – С. 41–50.
60. Винник, Ю. С. Объективная оценка тяжести больных острым панкреатитом с помощью прогностических шкал [Текст] / Ю. С. Винник, С. В. Миллер, Е. В. Онзуль // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – №. 66(6). – С. 13–18.
61. Ушаков, А. А. Прогностическая значимость показателей оценки тяжести острого панкреатита [Текст] / А. А. Ушаков, В. И. Овчинников, Д. А. Бабушкин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №. 4. – С. 721–723.

62. Dong E. Enhanced Recovery in Mild Acute Pancreatitis: A Randomized Controlled Trial [Text] / E. Dong, J.I. Chang, D. Verma, R.K. Butler, C.K. Villarin, K.K. Kwok, W. Chen, B.U. Wu // *Pancreas*. – 2019. – № 48(2). – P. 176 - 181
63. Üstündağ, Y. C-reactive protein levels together with the ranson scoring system to differentiate the mild and severe forms of acute pancreatitis [Text] / Y. Üstündağ, Ü. Sarıtaş // *Turk J Gastroenterol*. – 2017. – №. 28(3). – P. 157–158.
64. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis [Text] / A. Leppäniemi [et al.] // *World J. Emerg. Surg.* – 2019. – №. 14. – P. 27.
65. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [Text] / P. A. Banks [et al.] // *BMJ*. – 2013. – Vol. 62(1). – P. 102–111.
66. Черданцев, Д. В. Современный взгляд на проблему острого панкреатита в г. Красноярске и Красноярском крае [Текст] / Д. В. Черданцев, А. В. Арутюнян // *Вестник клинической больницы №51*. – 2012. – №.1 (2). – С. 21–24.
67. APACHE II: a severity of disease classification system [Text] / W. A Knaus [et al.] // *Crit Care Med*. – 1985. – №. 13(10). – P. 818–829.
68. Острый панкреатит. Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика [Текст] / М. В. Лысенко [и др.]. – М.: Литтерра, 2010. – 165 с.
69. Профилактика и лечение нарушений факторов риска при панкреонекрозе [Текст] / М. Д. Дибиров [и др.] // *Анналы хирургии*. – 2017. – №. 22 (4). – С. 211–216.
70. Выбор метода лечения острого панкреатита в зависимости от прогноза течения заболевания [Текст] / С. В Авакимян [и др.] // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2016. – С. 175(1). – 37–41.
71. Подолужный, В. И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении [Текст] / В. И. Подолужный // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2017. – №. 2(4). – С. 62–71.

72. Алиев, С.А. Абдоминальный сепсис: состояние проблемы, интегральные системы оценки тяжести течения и критерии прогнозирования исхода [Текст] / С. А. Алиев, Э. С. Алиев // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2018. – №. 177(5). – С. 108–112.
73. Винник, Ю. С. Диагностическая ценность интегральных шкал в оценке степени тяжести острого панкреатита и состояния больного [Текст] / Ю. С. Винник, С. С. Дунаевская, Д. А. Антюфриева // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – №. 70(1). – С. 90–94.
74. Лешкова, В. Е. Анализ применения шкалы SOFA для прогнозирования летальных исходов в отечественных отделениях интенсивной терапии [Текст] / В. Е. Лешкова, П. И. Миронов // Интенсивная терапия. – 2009. – №. 2. – С. 94–98.
75. Донскова, Ю. С. Диагностическое и прогностическое значение биологических маркеров системной воспалительной реакции и сепсиса в онкохирургии [Текст] / Ю. С. Донскова // Онкохирургия. – 2012. – №. 4(1). – С. 65–73.
76. Интенсивная терапия тяжелого острого панкреатита [Текст] / И. В. Александрова [и др.] // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2012. – №. 4. – С. 34–43.
77. Прогнозирование течения панкреонекроза с помощью компьютерного моделирования объема и характера поражения поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки [Текст] / Е. А. Корымасов // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2019. – №. 6(42). – С. 216–222.
78. Баймурадов, Ш. Э. Инфицированный панкреонекроз как проблема современной панкреатологии [Текст] / Ш. Э. Баймурадов // Вестник экстренной медицины. – 2016. – №1. – С. 102–106.

79. Balthazar, E. J. Imaging and intervention in acute pancreatitis [Text] / E. J. Balthazar, P. C. Freeny, E. vanSonnenberg // Radiology. – 1994. – №. 193(2). – P. 297–306.
80. Balthazar, E. J. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation [Text] / E. J. Balthazar // E. J. Radiology. – 2002. – С. 223(3). – P. 603–613.
81. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome [Text] / K. J. Mortele [et al.] // Am. J. Roentgenol. – 2004. – №. 183(5). – P. 1261–1265.
82. Преимущества и ограничения нейросетевой модели прогнозирования течения и исходов острого панкреатита [Текст] / П. И. Миронов [и др.] // Анналы хирургии. – 2011. – №1. – С. 43–47.
83. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis [Text] / T. L. Bollen [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – №. 107(4). – P. 612–619.
84. Прогностические критерии развития отдаленных осложнений острого панкреатита [Текст] / А. В. Ершов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. 2015. – №. 138(7). – С. 83–88.
85. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis. – a large population-based study. Gut 2008. – С. 57(12). – 1698–1703.
86. Arif, A. Accuracy of BISAP score in prediction of severe acute pancreatitis [Text] / A. Arif, F. Jaleel, K. Rashid // Pak J. Med. Sci. – 2019. – №. 35(4). – P. 1008–1012.
87. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States. – 2012 update. Gastroenterology. 2012. – С. 143(5). – 1179–1187.

88. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis [Text] / S. Tenner [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – №. 108(9). – P. 1400–1415.
89. Comparison of the BISAP scores for predicting the severity of acute pancreatitis in Chinese patients according to the latest Atlanta classification [Text] / J. J. Zhang [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2014. – №. 21(9). – P. 689–694.
90. Usefulness of the Bedside Index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis [Text] / Y. S. Cho [et al.] // *Pancreas.* – 2013. – №. 42(3). – P. 483–487.
91. Современные системы оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита [Текст] / А. А. Литвин [и др.] // *Вестник клуба панкреатологов.* – 2018. – №3(40). – С. 4–9.
92. Al-Qahtani, H. H. Comparison of harmless acute pancreatitis score with ranson's score in predicting the severity of acute pancreatitis [Text] / H. H. Al-Qahtani, M. Kh. Alam, M. Waheed // *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* – 2017. – №27(2). – P. 75–79.
93. The predictive value of C-reactive protein (CRP) in acute pancreatitis – is interval change in CRP an additional indicator of severity? [Text] / A. D. Stirling [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2017. – №19(10). – P. 874–880.
94. Deherkar, J. A. C-reactive protein levels in acute pancreatitis and its clinical significance [Text] / J. A. Deherkar, A. Pandey, S Deshmukh // *Int. Surg. J.* – 2019. – №6. – P. 3328–3334.
95. Role of bedside pancreatic scores and C–reactive protein in predicting pancreatic fluid collections and necrosis [Text] / D. B. Vinish [et al.] // *Indian J. Gastroenterol.* – 2017. – №36(1). – P. 43–49.

96. Сравнительная характеристика методов диагностики острого и хронического панкреатита [Текст] / И. Л. Кляритская [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2014. – №1. – С. 146–156.
97. C-Reactive protein levels in acute pancreatitis and its prognostic significance [Text] / J Mohan [et al.] // Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences. – 2013. – №. 2(48). – P. 9404–9409.
98. Тяжелый острый панкреатит с ранней прогрессирующей полиорганной недостаточностью [Текст] / И. В. Александрова [и др.] // Хирургия. – 2013. – №9. – С. 29–33.
99. Triglyceride and glucose (TyG) index is an effective biomarker to identify severe acute pancreatitis [Text] / J. M. Park [et al.] // Pancreatology. – 2020. – №20(8). – P. 1587–1591.
100. Guerrero-Romero, F. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp [Text] / F. Guerrero-Romero // Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – №95(7). – P. 3347–3351.
101. Triglyceride-glucose index in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort [Text] / D. Navarro-González [et al.] // Prev. Med. – 2016. – №86. – P. 99–105.
102. Triglycerides and glucose index: A useful indicator of insulin resistance [Text] / G. Unger // Endocrinología y Nutrición (English Edition). – 2014. – №. 61(10). – P. 533–540.
103. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride–glucose index: a cross-sectional study in a Venezuelan population [Text] / J. Salazar // F1000 Research. – 2018. – №6. – P. 1337.

104. The triglyceride and glucose index is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease [Text] / S. Zhang [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2017. – №16. – P. 15.
105. Acute pancreatitis with organ dysfunction associates with abnormal blood lymphocyte signaling: controlled laboratory study [Text] / J. Oiva // *Crit. Care.* – 2010. – №14. – P. 207.
106. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [Text] / P.A. Banks [et al.] // *Gut.* – 2013. – №62. – P. 102–111.
107. Bradley, E. L. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta [Text] / E. L. Bradley // *Arch. Surg.* – 1993. – №128. – P. 586–590.
108. Diabetes mellitus is associated with mortality in acute pancreatitis [Text] / J. H. Huh // *Journal of Clinical Gastroenterology.* – 2018. – №52(2). – P. 178–183.
109. Ведунова, М. В. Уровень эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме [Текст] / М. В. Ведунова, К. Н. Конторщикова, Н. А. Добротина // *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского.* – 2008. – №2. – С. 87–90.
110. Lee, Y. H. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome [Text] / Y. H. Lee, R. E. Pratley // *Curr. Diab. Rep.* – 2005. – №5. – P. 70–75.
111. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action [Text] / D. A. Pan // *Diabetes.* – 1997. – №46(6). – P. 983–988.
112. Does the presence of obesity and/or metabolic syndrome affect the course of acute pancreatitis? A prospective study [Text] / S. Sawalhi [et al.] // *Pancreas.* – 2014. – №43. – P. 565–570.

113. Talukdar, R. Early Management of Severe Acute Pancreatitis [Text] / R. Talukdar, S. S. Vege // *Current Gastroenterology Reports*. – 2011. – №13(2). – P. 123.
114. Predicting the severity of acute pancreatitis [Text] / S. S. Vege [et al.] // режим доступа: <https://www.uptodate.com/contents/predicting-the-severity-of-acute-pancreatitis/print>. Дата обращения – 27.01.2021.
115. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis [Text] / B. U. Wu [et al.] // *Gastroenterology*. – 2009. – №137. – P. 129.
116. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study [Text] / B. U. Wu [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2011. – №171. – P. 669.
117. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis [Text] / V. Muddana [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – №104. – P. 164.
118. High serum creatinine in acute pancreatitis: a marker for pancreatic necrosis? [Text] / P. G. Lankisch [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – №105. – P. 1196.
119. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis [Text] / M. L. Kylänpää-Bäck [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2001. – №88. – P. 222.
120. Staubli, S. M. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis [Text] / S. M. Staubli, D. Oertli, C.A. Nebiker // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2015. – №52(6). – P. 273–283.
121. Early laboratory biomarkers for severity in acute pancreatitis. A systematic review and meta-analysis [Text] / F. F. Van den Berg [et al.] // *Pancreatology*. – 2020. – №20(7). – P. 1302–1311.
122. Александрович, Ю. С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний [Текст] / Ю. С. Александрович, В. И. Гордеев. – СПб.: Сотис, 2007. – 140 с.

123. Сипливый, В. А. Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита [Текст] / В. А. Сипливый, Е. В. Конь, Д. В. Евтушенко // Клінічна хірургія. – 2009. – №9. – С. 21–26.
124. Гематологічні індекси в діагностиці інфікованого панкреонекрозу [Текст] / В.О. Сипливий [и др.] // Медичні перспективи. – 2012. – №17(1–1). – С. 81–83.
125. Выбор метода лечения острого панкреатита в зависимости от прогноза течения заболевания [Text] / С. В. Авакимян // Вестник хирургии им. Грекова. – 2016. – №175(1). – С. 37–41.
126. Анищенко, В. В. Предикторы раннего хирургического вмешательства у больных тяжёлым острым панкреатитом [Текст] / В. В. Анищенко, Д. А. Ким, Г. И. Барам // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – №2(6). – С. 86–91.
127. Возможности прогнозирования развития гнойно-деструктивных осложнений во второй фазе тяжелого острого панкреатита [Текст] / Ю. С. Винник [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – №26(4). – С. 11–14.
128. Оценка показателей эндогенной интоксикации и прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с различными формами некротизирующего панкреатита [Текст] / А. В. Тарасенко // Военная медицина. – 2016. – №2. – С. 59–62.
129. Лях Ю. Е. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT [Текст] / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2004. – Т. 8, №1. – С. 155–167.
130. Классификация Атланта–2012: терминология и определения при диагностике острого панкреатита [Текст] / В. Н. Эктов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2021. – №14 (4_). – С. 325–333.

131. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Acute Pancreatitis Classification Working Group / P.A. Banks [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62. – P. 102–111.
132. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines [Text] // *Pancreatology*. – 2013. – Vol.13, №4 (suppl. 2). – P. e1–15.
133. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи взрослым при остром панкреатите (диагностика и лечение): Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.02.2022 №69н.
134. Wang L. A simple new scoring system for predicting the mortality of severe acute pancreatitis: A retrospective clinical study [Text] / Wang L. // *Medicine (Baltimore)*. –2020. – №99(23). – P. e20646.
135. Левченко, К. Ф. Информативность стандартных параклинических тестов у пациентов с раком молочной железы [Текст] / К. Ф. Левченко, Г. Н. Чернобай // *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. – 2010. – №8(1). – С. 15–154.
136. Щекотов, В. В. Патогенез и клиническая диагностика синдрома эндогенной интоксикации [Текст] / В. В. Щекотов. – *Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации*. – Пермь: ПГМА, 2005. – С. 4–17.
137. Белозеров, И. В. Оценка эффективности предоперационного подготовительного этапа у больных раком ободочной кишки, осложненного острой непроходимостью кишечника [Текст] / И. В. Белозеров // *Харківська хірургічна школа*. – 2010. – №6 (44). – С. 6–10
138. Математическая обработка гемограммы: состояние и возможности совершенствования [Текст] / А. В. Васильев [и др.] // *Актуальные вопросы инфектологии: сборник статей Республиканской научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры инфекционных болезней с*

курсом детских инфекций Учреждения образования "Гродненский государственный медицинский университет", 19 октября 2012 г. – Гродно, 2012. – С. 39–41.

139. Ультразвуковое исследование в таблицах и схемах / С.В. Капустин, С.И. Пиманов, О.М. Жерко, А.Н. Чуканов. – 7-е изд. – М.: Умный доктор, 2019. – 176 с.: ил.

140. Митьков, В. В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Том 1. [Текст] / В. В. Митьков. – М.: Видар, 1996. – 321 с.

141. Справочник по прикладной статистике [Текст] / Э. Лойд. [и др.]. – М.: Финансы и статистика, 1990. – 526 с.

142. Красько, О. В. Статистический анализ данных в медицинских исследованиях. – в 2 ч. / О. В. Красько. – Минск: МГЭУ им. А.Д. Сахарова, 2014. – 126 с.

143. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL [Текст] / С. Н. Лапач. – К.: МОРИОН, 2002. – 408 с.

144. Лях, Ю. Е. Методические указания по биостатистике [Текст] / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, Е. Н. Довгялло. – Донецк, 2012. – 154 с.

145. Лях, Ю. Е. Обоснование выбора оптимального числа кластеров для метода самоорганизующихся карт Кохонена [Текст] / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Клинич. информатика и телемедицина. – 2005. – Т.2, №1. – С. 124.

146. Саркарова, М. Р. Прогностическое и диагностическое значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени [Текст] / М. Р. Саркарова, М. В. Маевская // МС. – 2022. – №7. – С. 60 – 67.

147. Worldwide Variations in Demographics, Management, and Outcomes of Acute Pancreatitis [Text] / B. Matta [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – №18(7). – P. 1567–1575.

148. Возможности прогнозирования степени тяжести острого панкреатита в ранние сроки [Текст] / С. В. Капралов [и др.] // *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. – 2023. – №18(2). – С. 41–45.

149. Использование нейросетевых классификаторов в прогнозировании тяжести течения и вероятности летального исхода в зависимости от этиологии острого панкреатита [Текст] / Е. М. Лобынцева [и др.] // *ВНМТ*. – 2012. – Т.9, №2. – С. 150–152.

150. В начале идет источник: 26. Прогнозирование степени тяжести острого панкреатита с использованием ультразвуковых маркеров и клинических шкал [Текст] / В. А. Руденко [и др.] // *НМП*. – 2022. – №2. С. 274 – 278.

151. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения) [Текст] / С. Ф. Багненко [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – №1(11). – С. 60–66.

152. Острый билиарный панкреатит: эволюция хирургической тактики (обзор литературы) [Текст] / Т.О. Никитина [и др.] // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. – 2022. – №2 (29). – С. 24–31.

153. Ушаков, А. А. Прогностическая значимость показателей оценки тяжести острого панкреатита [Текст] / А. А. Ушаков, В. И. Овчинников, Д. А. Бабушкин // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2016. – №4(4) – С. 721–723.