

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Орбелян Людмила Кареновна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Дурлештер Владимир Моисеевич

Краснодар – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1 Эпидемиология и классификация острого панкреатита.....	15
1.2 Эволюция взглядов на патогенез острого панкреатита.....	16
1.3 Традиционные прогностические инструменты при остром панкреатите.....	18
1.4 Современные подходы к прогнозированию тяжести острого панкреатита.....	22
1.4.1 Роль цитокинов в раннем прогнозировании тяжести острого панкреатита.....	22
1.4.2 Прогностическая роль нарушений системы гемостаза при остром панкреатите.....	27
1.5 Заключение по обзору литературы.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1 Общая характеристика дизайна исследования.....	34
2.2 Клиническая база, сроки и этические аспекты.....	36
2.3 Характеристика отдельных этапов исследования.....	37
2.3.1 Ретроспективное обсервационное исследование.....	37
2.3.2 Проспективное когортное исследование воспалительных и гемостазиологических маркеров.....	38
2.3.3 Исследование по валидации прогностической модели.....	39
2.3.4 Рандомизированное исследование применения эноксапарина натрия у пациентов высокого риска.....	41
2.3.5 Систематический обзор и мета-анализ.....	42
2.4 Критерии включения, невключения и исключения.....	43
2.5 Диагностические подходы и стратификация тяжести.....	44

2.6	Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	46
2.6.1	Исследование воспалительных биомаркеров.....	46
2.6.2	Оценка системы гемостаза и тромбоэластография.....	46
2.6.3	Дополнительные лабораторные параметры.....	47
2.7	Стандартная тактика ведения пациентов и методика вмешательства на рандомизированном этапе.....	47
2.7.1	Общие принципы лечебно-диагностической тактики.....	47
2.7.2	Методы диагностики и мониторинга в ранней фазе.....	48
2.7.3	Консервативная интенсивная терапия.....	49
2.7.4	Нутритивная поддержка.....	49
2.7.5	Локальные осложнения: тактика ведения (Step-up approach).....	50
2.7.6	Завершение лечения и критерии выписки.....	51
2.7.7	Методика введения НМГ в рандомизированном исследовании....	51
2.8	Исходы исследования.....	52
2.9	Статистический анализ.....	53
	ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
3.1	Раннее прогнозирование исходов острого панкреатита разной этиологии: ретроспективное обсервационное исследование.....	56
3.2	Прогностическая роль цитокинов в оценке течения острого панкреатита: систематический обзор и мета-анализ.....	63
3.3	Роль воспалительных и гемостазиологических маркеров в прогнозировании тяжёлого острого панкреатита: проспективное когортное исследование.....	78
3.4	Валидация и клиническая ценность прогностической модели риска тяжёлого острого панкреатита.....	89
3.5	Терапевтические дозы эноксапарина натрия у пациентов с острым панкреатитом высокого риска: рандомизированное исследование.....	95
	ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	98

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
Выводы.....	110
Практические рекомендации.....	112
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	138
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	141
Приложение А. Акты внедрения	141
Приложение Б. Патент на изобретение	144
Приложение В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Острый панкреатит (ОП) - заболевание поджелудочной железы воспалительного характера, трудно предсказуемое по своему течению и потенциально смертельное [20]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о тенденции к росту заболеваемости ОП в последние десятилетия во всем мире. Глобальная заболеваемость ОП выросла в среднем примерно на 3% в год [22, 69].

Проблема ОП оказывает значительную нагрузку на систему здравоохранения, что обусловлено длительностью пребывания пациентов в стационаре, в частности в отделениях интенсивной терапии, а также высокой частотой осложнений и существенными экономическими затратами [144].

Эволюция методов и стратегий лечения ОП привела к пониманию необходимости комплексного, индивидуального и минимально инвазивного подхода [129]. Однако тяжёлый панкреатит по-прежнему ассоциирован с высокой летальностью, общий уровень которой при ОП колеблется от 5 до 6%, достигая 20–45% при осложненных формах [20, 105].

Несмотря на значительное внимание к проблеме ОП, основным вопросом до сих пор остается развитие тяжёлых форм и осложнений. ОП осложняется местными и системными осложнениями у 20-30% пациентов. Наиболее раннее и точное прогнозирование тяжести является основным инструментом для принятия клинических решений, направленных на профилактику осложнений и развития тяжёлых форм ОП [1, 60].

Современные принципы ведения пациентов с ОП основаны на применении различных систем стратификации риска. Однако вопрос о наиболее информативном и надёжном методе раннего прогнозирования тяжести ОП остаётся дискуссионным [41].

Современные данные литературы убедительно отражают наличие коагулопатии у пациентов с ОП, которая ассоциирована с тяжёлым течением

заболевания и повышенным риском летального исхода [43]. Анализ имеющихся данных показал, что воспалительные и гемостазиологические биомаркеры могут эффективно использоваться для прогнозирования неблагоприятного течения ОП [55].

Исходя из изложенного, актуальным направлением исследований является разработка простых и воспроизводимых в рутинной клинической практике методов прогнозирования тяжести ОП, основанных на интегративной оценке параметров, а также использование выявленных факторов в качестве мишени для профилактики развития тяжёлых форм заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Исследования в данной области эволюционировали от использования шкал (например: Ranson, APACHE II, BISAP), включающих большое количество неспецифичных параметров, к определению роли более чувствительных биомаркеров, отражающих патогенез заболевания. Доступные инструменты прогнозирования течения ОП не отличаются высокой точностью, особенно в ранней фазе заболевания. По этой причине разработка новых методов, учитывающих основные звенья патогенеза, является крайне важной задачей.

Есть данные о том, что нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами может быть краеугольным камнем развития тяжёлых форм ОП. Особое внимание уделяется интерлейкину-6 (ИЛ-6) и интерлейкину-22 (ИЛ-22). ИЛ-6 является одним из базовых провоспалительных цитокинов. Концентрация его в сыворотке крови повышается уже в ранние сроки заболевания, а уровень повышения связан с тяжестью течения. Динамика уровня ИЛ-22, как иммунорегуляторного агента, напротив, может отражать как защитные, так и патологические процессы в тканях поджелудочной железы, что делает его перспективным маркером для оценки тяжести заболевания. Несмотря на наличие большого числа исследований о роли данных цитокинов, вопрос их применения для раннего прогноза остается нерешенным. Это дает повод для проведения новых исследований, нацеленных на выявление оптимальных

пороговых значений, оценку изменений концентрации и включение данных маркеров в шкалы наряду с другими клиническими показателями.

Еще одним не менее важным направлением является изучение гемостазиологических нарушений у пациентов с ОП. Применение тромбоэластографии (ТЭГ), основанной на оценке вязкоэластических свойств тромба, позволяет описать состояние коагуляционной системы в условиях системного воспаления. Предоставляемые методом параметры (К-время, R-время и максимальная амплитуда сгустка) отражают изменения свертывающей системы крови у пациентов с тяжёлыми формами ОП, свидетельствующие о гиперкоагуляции, способствующей развитию органных нарушений и возникновению очагов некроза. Сочетание показателей системы гемостаза с уровнем цитокинов и клиническими параметрами позволяет разрабатывать комплексные модели прогнозирования, обладающие высокой дискриминационной способностью.

Несмотря на значительный прогресс в разработке прогностических моделей, остаются нерешенными вопросы стандартизации методик, воспроизводимости результатов и внешней валидации предложенных алгоритмов.

Проведённый анализ данных свидетельствует об отсутствии качественных интегрированных подходов к раннему прогнозированию тяжести ОП, что обуславливает необходимость разработки и валидации комплексной прогностической модели, основанной на клинических, воспалительных и гемостазиологических параметрах. Кроме того, важно использовать выявленные предикторы в качестве основы для разработки профилактических стратегий, направленных на предупреждение развития тяжёлых форм заболевания.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов с острым панкреатитом путем повышения качества ранней диагностики и прогнозирования тяжёлых форм заболевания на основе комплексной оценки параметров системы гемостаза и воспалительных цитокинов.

Задачи исследования

1. Определить прогностическую роль инструментов оценки риска неблагоприятного исхода ОП различной этиологии.
2. Изучить современное состояние проблемы раннего прогнозирования на основании воспалительных и противовоспалительных цитокинов и обобщить данные с применением методики мета-анализа.
3. Оценить прогностическую значимость параметров системы гемостаза и уровней интерлейкинов при оценке риска развития тяжёлых форм острого панкреатита и разработать на их основе калькулятор прогнозирования.
4. Провести внешнюю валидацию интегрированной прогностической модели оценки риска развития тяжёлых форм ОП, объединяющей воспалительные биомаркеры, показатели системы гемостаза и клиническую оценку с целью определения оптимальных пороговых значений и оценки ее дискриминационной способности.
5. Определить влияние терапевтических доз эноксапарина натрия на течение острого панкреатита и потребность в инвазивных вмешательствах у пациентов высокого риска, определяемого на основании разработанной прогностической модели.

Научная новизна исследования

Впервые разработана и валидирована комплексная прогностическая модель, объединяющая данные о воспалительных биомаркерах (ИЛ-6 и динамику изменения ИЛ-22, выраженную через дельта-значения), показатели гемостазиологического статуса (К-время, определяемое методом тромбоэластографии) и клиническую оценку по шкале BISAP. Такой интегрированный подход позволяет значительно повысить точность ранней диагностики тяжёлых форм ОП по сравнению с использованием традиционных методов, основанных на раздельном анализе клинических и лабораторных данных. Впервые проведен детальный анализ динамики изменения уровня ИЛ-22 в первые 48 часов от начала симптомов заболевания. Дельта-значения ИЛ-22

позволяют точнее отследить направление воспалительного процесса, а это очень важно для своевременной стратификации риска тяжёлого течения ОП. Новизна работы заключается и в том, что разработанная модель прошла валидацию на независимой когорте пациентов, подтвердив свою воспроизводимость и надёжность в реальной клинической практике. Также впервые обоснована возможность применения терапевтических доз эноксапарина натрия для профилактики тяжёлых форм ОП у пациентов высокого риска, отобранных с помощью разработанной прогностической модели.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования значительно расширяют теоретические представления о патогенезе ОП и потенциальных путях прогнозирования его течения, а также делают более ясным понимание роли про- и противовоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-22, в развитии системного воспалительного ответа. Изучение направленности и выраженности изменения концентрации этих биомаркеров в сыворотке крови в ранний период заболевания позволяет зафиксировать ранее недостаточно изученные закономерности, проливающие свет на патогенез ОП. Интеграция параметров инструментальной оценки системы гемостаза (в частности, К-времени) с воспалительными цитокинами является теоретической базой для формирования комплексного представления о взаимодействии воспалительных и коагуляционных звеньев при прогрессировании тяжести ОП.

Не менее важна и практическая значимость диссертационной работы, которая заключается в разработке и апробации прогностической модели, основанной на одновременном определении концентрации цитокинов, гемостазиологических маркеров и клинической оценке по шкале BISAP. Благодаря высокой точности разработанного инструмента, стала возможной ранняя стратификация пациентов высокого риска. Это, в свою очередь, позволяет своевременно и максимально рано осуществить профилактику развития тяжёлых форм ОП с помощью терапевтических мер. На основании полученной

математической модели зарегистрирована программа для ЭВМ, позволяющая в кратчайшие сроки с высокой точностью оценить риск неблагоприятного исхода и осуществить персонифицированную профилактику. Как показали результаты рандомизированного исследования, стратегия риск-ориентированного применения эноксапарина натрия на основе предлагаемого алгоритма позволила статистически значимо улучшить результаты лечения ОП.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с разработанным дизайном ретроспективно-проспективного наблюдательного когортного исследования и поставленными задачами. Методологической основой исследования послужили современные представления о роли воспалительных и гемостазиологических механизмов в развитии тяжёлых форм заболевания, а также принципах стратификации риска и прогнозирования исходов. В исследовании применялись современные методы клинико-лабораторного, сравнительного и статистического анализа, а также математического моделирования, обеспечивающие адекватную обработку и интерпретацию полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Существующие инструменты оценки риска неблагоприятного исхода острого панкреатита обладают различной прогностической ценностью и не обеспечивают достаточной точности раннего выявления пациентов с высоким риском развития тяжёлых форм заболевания.

2. Биомаркеры воспаления, в том числе интерлейкины, обладают значимой прогностической ценностью в отношении тяжёлого течения острого панкреатита, однако их изолированное использование не позволяет в полной мере обеспечить надёжную раннюю стратификацию риска.

3. Модель, включающая оценку уровня ИЛ-6 в первые 24 часа от начала заболевания, динамику ИЛ-22 в течение первых 48 часов, параметры тромбоэластографии (К-время), количество баллов по шкале BISAP, является

надежным инструментом для раннего прогнозирования тяжёлых форм острого панкреатита, что подтверждено высокой точностью ($AUC = 0,948$).

4. Интегрированная прогностическая модель оценки риска развития тяжёлых форм острого панкреатита обладает высокой дискриминационной способностью, что подтверждено результатами её внешней валидации ($AUC = 0,914$, при специфичности 86,8% и чувствительности 93,3%).

5. Стратификация пациентов на основании разработанной прогностической модели позволяет обосновать применение терапевтических доз эноксапарина натрия для профилактики развития тяжёлых форм острого панкреатита.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и воспроизводимость результатов работы обусловлены несколькими факторами. Во-первых, использовались четкие критерии включения и исключения пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями и пересмотренной классификацией Атланта - 2012, что гарантирует высокую степень однородности исследуемой выборки. Во-вторых, сбор данных проводился по унифицированному протоколу, включающему определение уровней цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-22) с помощью сертифицированных наборов для иммуноферментного анализа и оценку гемостазиологических параметров методом тромбоэластографии на одном типе анализаторов, что исключает межлабораторные расхождения. Третий важный аспект – применение современных статистических методов: ROC-анализа для оценки дискриминационной способности биомаркеров, логистической регрессии для выявления независимых предикторов тяжёлого течения и бутстрэп-анализа для оценки устойчивости полученной модели. Дополнительно проводилась оценка клинической пользы через кривые принятия решений (Decision Curve Analysis). Все это повышает надежность и воспроизводимость выводов. Наконец, репрезентативный размер выборки пациентов, соответствующий предварительным расчетам, и внешняя валидация разработанной модели на независимой когорте обеспечивают высокую степень

статистической достоверности и подтверждают возможность применения полученных данных в реальной клинической практике.

Основные положения и выводы работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня: на 4-м Съезде общероссийской общественной организации «Российское общество хирургов гастроэнтерологов», приуроченном к 100-летию НИИ СП им. Н. В. Склифосовского (Москва, 2023), на 50-м Всемирном конгрессе общества хирургов (Малайзия, Куала-Лумпур, 2024), на XX Международной (XXIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2025), на Форуме анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2025) (Москва, 2025), на 10-м конгрессе Азиатско-Тихоокеанской ассоциации гепато-панкреато-билиарной хирургии (A-PHPBA-2025) (Таиланд, Бангкок, 2025).

Внедрение результатов исследования

Разработанная комплексная модель прогнозирования тяжести острого панкреатита внедрена в практическую деятельность профильных хирургических отделений стационаров, а именно: хирургических отделений № 1 и № 5 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ №2» МЗ КК), а также хирургического отделения Клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (приложение А).

Личный вклад автора

Автором лично разработана концепция исследования, определены цель и задачи, сформулирована рабочая гипотеза. Автор принимал непосредственное участие в организации сбора клинических данных и биоматериала, а также в планировании и проведении лабораторных исследований. Автором выполнен обзор отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования. Самостоятельно проведен статистический анализ полученных результатов, включая оценку распределения переменных, ROC-анализ,

построение логистических моделей. Кроме того, автором выполнена внешняя валидация разработанной модели на независимой когорте пациентов, что позволило подтвердить ее воспроизводимость и практическую применимость. На основании полученных данных автором сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации исследования. Автором написан текст диссертации. Результаты исследования представлены автором на профильных научных конференциях и опубликованы в рецензируемых журналах.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация «Совершенствование ранней диагностики и прогнозирования тяжести острого панкреатита» и полученные результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.9. Хирургия следующим областям исследований: 1. Изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний; 2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний; 4. Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 11 научных работ, из них 6 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, в том числе издания, приравненные к ним – 1 патент на изобретение (приложение Б) и 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ (приложение В).

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который содержит 158 источников: 15 отечественных и 143 зарубежных. Работа проиллюстрирована 21 таблицей и 27 рисунками.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология и классификация острого панкреатита

ОП относится к числу наиболее частых неотложных заболеваний органов брюшной полости среди всех возрастных групп и сохраняет высокую медико-социальную значимость [68]. Заболеваемость ОП демонстрирует тревожную устойчивую тенденцию к росту за последние несколько десятилетий во всем мире [69]. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что общее число случаев ОП в 2021 году по сравнению с 1990 годом увеличилось с 1,73 млн до 2,81 млн, то есть примерно на 62% [133]. Несмотря на то что у большинства пациентов ОП протекает в лёгкой форме, у 20–30% больных развиваются осложненные варианты течения, летальность при которых может достигать 45% [11, 105]. В 2019 году Россия была в тройке стран с самым высоким уровнем смертности от ОП [133]. Значительная доля тяжёлых форм ОП подчеркивает клиническую неоднородность заболевания, которое характеризуется непредсказуемым течением [25].

В этиологической структуре ОП доминируют две основные причины - алкогольно-алиментарный фактор и желчнокаменная болезнь [9, 19, 67, 133]. На долю этих факторов в совокупности приходится около 70–80% всех случаев ОП [48, 102, 134]. Среди других причин ОП выделяют травматическое повреждение поджелудочной железы, гипертриглицеридемию, вирусные инфекции, наследственные факторы и лекарственно-индуцированный панкреатит [3, 13, 15, 127]. Половые различия в этиологической структуре ОП заключаются в том, что алкогольный панкреатит чаще развивается у мужчин, тогда как у женщин ведущей причиной заболевания, как правило, является билиарный фактор [48].

Пик заболеваемости ОП у мужчин приходится на возраст 35–39 лет, тогда как у женщин максимальная частота заболевания отмечается в возрасте 55–59 лет [67].

По отечественным данным, в этиологической структуре ОП ведущие позиции занимают алиментарно-алкогольный и билиарный факторы, на долю которых приходится 41% и 27,7% случаев соответственно. При этом до 42% наблюдений составляют формы с неустановленной этиологией [4].

Эпидемиологические особенности ОП, высокая частота тяжёлых форм и вариабельность клинического течения подчеркивают необходимость стратификации пациентов по степени риска. Этой цели служит пересмотренная классификация Атланты, которая считается актуальным международным стандартом оценки тяжести заболевания [23]. По степени тяжести выделяют три формы ОП: лёгкий, среднетяжёлый и тяжёлый. Ключевым критерием тяжёлого течения является персистирующая органная недостаточность длительностью более 48 часов [38].

1.2 Эволюция взглядов на патогенез острого панкреатита

Представления о патогенезе ОП со временем перешли от упрощенной ферментативной теории к многоступенчатой интегративной модели заболевания. Прежняя концепция «самопереваривания» ткани поджелудочной железы в результате преждевременной активации пищеварительных ферментов не утратила своего значения, но уже не выступает как исчерпывающее объяснение всех звеньев заболевания [103].

На первом этапе развития научных представлений ключевым механизмом считалось внутрипанкреатическое превращение трипсиногена в трипсин с последующим аутолизом ацинарной ткани. Эта парадигма объясняла локальное повреждение железы, но недостаточно полно отражала механизмы системной воспалительной реакции, полиорганной недостаточности и различий в тяжести клинического течения. В связи с этим акцент сместился с изолированной

ферментной активации на ранние внутриклеточные нарушения в ацинарной клетке [98].

Следующим этапом стало формирование клеточной концепции патогенеза. Было продемонстрировано, что одним из ранних событий при ОП является нарушение кальциевого гомеостаза в ацинарных клетках [32]. В дальнейшем представления о патогенезе были дополнены митохондриальной теорией. Современные обзоры рассматривают митохондриальное повреждение как важнейшее связующее звено между клеточным стрессом и системным воспалением [35, 98]. В ряде исследований именно патологический кальциевый сигналинг и митохондриальная дисфункция рассматриваются как основные механизмы повреждения поджелудочной железы [32].

На современном этапе патогенез ОП рассматривается через призму иммуновоспалительных механизмов. В центре внимания находятся активация иммунитета, участие нейтрофилов, макрофагов, про- и противовоспалительных цитокинов, а также роль NLRP3-инфламماسомы. Тяжесть заболевания в значительной степени определяется уже не только объёмом местного повреждения, но и выраженностью системного воспалительного ответа [153].

Со временем произошло расширение представлений о роли нарушений системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции в развитии ОП. Активация свертывания, эндотелиальное повреждение и микротромбообразование усугубляют ишемическое повреждение поджелудочной железы и способствуют развитию органной недостаточности. Поэтому сегодня коагулопатия рассматривается уже не просто как осложнение тяжёлого течения, а как самостоятельный патогенетический компонент [43, 136].

Взгляды на патогенез ОП прошли путь от однокомпонентной ферментной теории к интегративной модели, которая объединяет ацинарное повреждение, митохондриальную дисфункцию, нарушения аутофагии, иммуновоспалительные реакции и патологические изменения в системе гемостаза. Именно это понимание патогенеза заболевания сегодня служит основой для поиска новых биомаркеров, а

также для разработки более точных моделей раннего прогнозирования тяжести ОП [103].

1.3 Традиционные прогностические инструменты при остром панкреатите

С момента формирования представлений о клинической неоднородности ОП предпринимались попытки создания инструментов, позволяющих выделять пациентов с высоким риском тяжёлого течения ОП [7]. Первоначально такие системы разрабатывались прежде всего для оценки тяжести состояния, а в дальнейшем нашли применение в прогнозировании течения заболевания. К числу наиболее используемых шкал относятся как специализированные для данного заболевания - Ranson, BISAP, - так и неспецифические общеклинические системы оценки тяжести состояния и системной воспалительной реакции, включая APACHE II, критерии SIRS, qSOFA [41, 99].

Шкала Ranson была опубликована в 1974 году и стала первой специфической многофакторной системой оценки тяжести ОП. Изначально шкала Ranson была создана для стратификации тяжести острого алкогольного панкреатита и основывалась на 11 прогностических признаках, из которых 5 определялись при поступлении, а 6 - через 48 часов. В дальнейшем шкала была модифицирована автором для применения у пациентов с острым билиарным панкреатитом [114]. В исследовании S. Hagjer и соавт. (2018) шкала Ranson была проанализирована в качестве прогностического инструмента оценки тяжести ОП, риска органной недостаточности, некроза и летальности, значения AUC составили 0,810, 0,839, 0,556 и 0,803 соответственно [74]. В другой обзорной статье шкала Ranson также рассматривается как сохраняющий клиническое значение инструмент стратификации риска при ОП. По приведённым авторами данным, её прогностическая точность достаточно высока (AUC 0,810) в отношении тяжести ОП [91]. Однако метод имеет ряд ограничений, к которым относят: трудоемкость применения - шкала включает 11 показателей, часть которых не относится к

рутинно оцениваемым параметрам; необходимость 48-часового наблюдения после госпитализации для окончательного расчета баллов; снижение ее ценности на этапе раннего принятия терапевтических решений [91, 99].

Индекс BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis), предназначенный для прикроватной оценки тяжести ОП, был предложен в 2008 году как более простая и удобная альтернатива для ранней оценки риска [131]. Шкала включает 5 легко определяемых параметров - уровень азота мочевины крови, нарушение психического статуса, наличие SIRS, возраст старше 60 лет и плевральный выпот, - что делает ее применимой для быстрой стратификации риска уже на раннем этапе госпитализации. Несмотря на широкое применение шкалы BISAP, ее диагностическая ценность для раннего прогнозирования тяжести ОП остается недостаточной. По данным отдельного исследования, AUC для шкалы составила 0,747, а чувствительность при пороге ≥ 3 - лишь 45% [64]. Мета-анализ показал, что при высокой обобщённой прогностической точности ($AUC = 0,94$) чувствительность шкалы BISAP осталась ограниченной (0,67) - этого недостаточно, чтобы считать шкалу надёжным самостоятельным инструментом ранней стратификации риска тяжёлого течения ОП [113]. Ряд исследований показывает: прогностическая ценность шкалы BISAP растёт, если использовать её в совокупности с лабораторными маркерами, методами визуализации или другими шкалами, а не изолированно [42, 45, 107, 157]. Отсюда можно сделать вывод: ранняя оценка тяжести ОП требует комплексного подхода.

Если говорить о системе оценки APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), то она изначально задумывалась как универсальный инструмент оценки тяжести состояния пациентов в отделениях интенсивной терапии и не разрабатывалась как специфичная для ОП. Позже появилась более простая модификация - APACHE II. Она оказалась удобнее в использовании и потому получила более широкое распространение в клинической практике [97]. Шкала APACHE II включает основные показатели жизнедеятельности, лабораторные данные, оценку неврологического статуса, возраст и наличие сопутствующей хронической патологии [95]. Её ключевым ограничением

является необходимость учитывать большое количество параметров, часть из которых зачастую недоступна за пределами отделения реанимации, а некоторые не обладают специфичностью применительно к ОП [97]. Для APACHE II, как и для других традиционных клинических систем оценки, характерно ограничение прогностической точности. Согласно систематическому обзору и мета-анализу, при положительном результате посттестовая вероятность развития тяжёлого ОП составляла лишь 43% для APACHE II, 47% для BISAP и 48% для Ranson, что указывает на их умеренную способность подтверждать развитие тяжёлой формы заболевания [41].

Критерии SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) изначально создавались не для ОП, но прижились и получили широкое распространение благодаря простоте применения и способности выявлять пациентов с тяжёлым течением [97]. Как прогностический инструмент SIRS страдает низкой специфичностью: синдром системной воспалительной реакции у пациентов с ОП регистрируется в 20–60% случаев, при этом клинически не всегда возможно определить, связан ли он с самим воспалением в поджелудочной железе или с инфекцией, частота которой достигает около 24% [150]. В частности, при оценке риска сепсиса у пациентов с острым панкреатитом AUC составила около 0,61 в обучающей и валидационной выборках [18]. Критерии SIRS продемонстрировали умеренную прогностическую ценность в отношении тяжёлого ОП (AUC 0,745), что указывает на ограниченную дискриминационную способность данного инструмента [73]. Согласно систематическому обзору и мета-анализу объединённая специфичность для SIRS составила 62,7%, а при оценке в первые 24 часа специфичность этого критерия для тяжёлого течения составляет лишь 41% [25, 41]. В связи с этим критерии SIRS имеют вспомогательное значение в ранней стратификации риска, их изолированное использование ограничено умеренной прогностической точностью.

Шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment), предложенная как быстрый инструмент оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с подозрением на инфекцию, также рассматривалась как возможный метод ранней

стратификации риска при ОП. qSOFA продемонстрировала способность прогнозировать перевод в отделение интенсивной терапии и развитие полиорганной дисфункции, однако точность была лишь умеренной (AUC 0,730 и 0,799 соответственно), а прогностическая валидность самой шкалы была охарактеризована как ограниченная [110]. В другой работе у пациентов с ОП qSOFA с порогом ≥ 2 баллов характеризовалась высокой специфичностью, но низкой чувствительностью (33%) в отношении тяжёлого течения и необходимости проведения интенсивной терапии, что ограничивает ее применимость [139]. Таким образом, qSOFA может рассматриваться лишь как вспомогательный инструмент, и ее изолированное использование для прогнозирования тяжёлого течения ОП представляется недостаточно надежным [151].

Помимо многофакторных систем прогнозирования, в клинической практике используется С-реактивный белок (СРБ) как доступный лабораторный маркер выраженности воспалительного ответа [99]. Согласно данным последних лет, наибольшая прогностическая ценность уровня СРБ достигается при динамической оценке, а не при первичном обследовании. Отмечено, что уровень СРБ ≥ 150 мг/л через 48 часов от начала заболевания рассматривается как маркер высокого риска тяжёлого ОП, тогда как повышение ≥ 190 мг/л через 48 часов после госпитализации или прирост более 90 мг/л в первые 48 часов также ассоциированы с тяжёлым течением заболевания [90, 137]. По результатам исследований, прогностическая точность СРБ при ОП остаётся умеренной: в мета-анализе 2024 года его суммарная AUC составила 0,85, тогда как в более раннем мета-анализе сравнительной эффективности прогностических инструментов AUC для СРБ была зафиксирована на уровне 0,73. В отдельных исследованиях значения AUC также варьировали в пределах около 0,70–0,81 [30, 51, 57, 137]. Таким образом, СРБ не является оптимальным маркером раннего прогнозирования тяжести заболевания, поскольку его наилучшая прогностическая точность достигается только через 48–72 часа после госпитализации, кроме того, его применение ограничивают вариабельность пороговых значений и

неспецифичность для воспаления поджелудочной железы [8, 31, 36, 64, 99]. В связи с этим СРБ следует рассматривать как вспомогательный биомаркер, так как его обособленное использование не заменяет комплексную стратификацию риска [57].

Таким образом, применяемые в настоящее время инструменты прогнозирования, несмотря на их клиническую значимость, обладают рядом ограничений и не позволяют с достаточной точностью предсказывать развитие тяжёлого течения ОП при изолированном использовании [41]. В связи с этим необходима разработка современной интегральной прогностической системы, основанной на комплексной оценке нескольких звеньев патогенеза, что потенциально позволит повысить точность ранней стратификации риска и оптимизировать тактику ведения пациентов.

1.4 Современные подходы к прогнозированию тяжести острого панкреатита

1.4.1 Роль цитокинов в раннем прогнозировании тяжести острого панкреатита

При ОП гибель клеток поджелудочной железы сопровождается высвобождением молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMPs), распознаваемых клетками врождённого иммунитета, что запускает воспалительный каскад с последующим вовлечением механизмов адаптивного иммунитета [80, 89]. Существенную роль в патогенезе заболевания играют цитокины, которые обеспечивают развитие воспалительной реакции, способной при тяжёлом течении приводить к повреждению тканей и системным осложнениям [81]. На раннем этапе в ацинарных клетках в ответ на клеточный стресс и DAMPs активируется ядерный фактор (NF-κB), который индуцирует

экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО- α), а также молекул адгезии, участвующих в рекрутировании и миграции лейкоцитов. Привлечение и активация воспалительных клеток в ткани поджелудочной железы усиливают местное воспаление и могут способствовать дальнейшему повреждению ткани [92]. При этом вырабатываются как провоспалительные цитокины, так и противовоспалительные и иммунорегуляторные медиаторы (ИЛ-10, ИЛ-22, TGF- β), определяющие выраженность и направленность иммунновоспалительного ответа [80, 89]. Таким образом, тяжесть ОП во многом зависит не только от выраженности провоспалительной реакции, но и от степени дисбаланса между про- и противовоспалительными механизмами [24].

Несмотря на вовлечение большого количества цитокинов в патогенез ОП, основное внимание уделено отдельным интерлейкинам, для которых в клинических исследованиях получены данные об ассоциации с тяжёлым течением заболевания [80, 135].

ИЛ-1 β относится к числу ранних провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии ОП и по некоторым данным ассоциируется с тяжёлым течением ОП [140]. Однако, несмотря на очевидную патогенетическую значимость, самостоятельная прогностическая ценность ИЛ-1 β в отношении тяжести заболевания остаётся ограниченной. В исследовании Н. Sternby и соавт. (2021) ИЛ-1 β был связан с тяжёлым течением, но прогностическая способность цитокина была низкой [135]. В современном обзоре по иммунным маркерам тяжёлого ОП ИЛ-1 β отнесён к числу значимых цитокинов, но не продемонстрировавших устойчивой ассоциации с тяжёлым ОП в трансляционных исследованиях у человека [80]. В связи с этим ИЛ-1 β целесообразно рассматривать прежде всего как важный медиатор патогенеза, а не как надёжный самостоятельный ранний предиктор тяжести ОП.

ИЛ-6 - один из ключевых цитокинов, участвующих в патогенезе ОП [24]. С клинической точки зрения ему уделяется наибольшее внимание как наиболее изученному цитокину для раннего прогнозирования тяжёлого ОП, поскольку ИЛ-

6 начинает вырабатываться на этапе повреждения клеток и является одним из первых маркеров воспаления, обнаруживаемых в плазме крови [49, 120]. Дополнительно следует отметить, что ИЛ-6 не только отражает интенсивность воспалительного ответа, но и участвует в формировании реакции острой фазы, стимулируя синтез С-реактивного белка, фибриногена и других белков острой фазы [120]. Исследования показывают, что уровень ИЛ-6 обычно достигает максимума в течение 24–48 часов от начала заболевания. Именно этим во многом объясняется его клиническая значимость как раннего биомаркера [24, 34]. Однако точность прогнозирования в отношении тяжести ОП значительно варьировалась в разных исследованиях от высокой до ограниченной [40, 122, 140]. С практической точки зрения ИЛ-6 представляет интерес не только для раннего прогнозирования собственно тяжёлого ОП, но и для оценки риска отдельных неблагоприятных исходов. В исследовании J. Li et al. (2022) уровень ИЛ-6, измеренный в пределах 48 часов от начала заболевания, был связан с тяжестью ОП, а его прогностическая точность для тяжёлого ОП составила AUC 0,69; вместе с тем для инфицированного панкреонекроза и летальности этот показатель достигал 0,81 и 0,75 соответственно. Это позволяет предполагать, что ИЛ-6 может быть полезен не только как маркер тяжести, но и как индикатор риска инфекционных и фатальных осложнений [87]. Однако ИЛ-6 представляется перспективным при использовании в составе комплексной оценки, а не в качестве изолированного прогностического биомаркера [155].

ИЛ-8 - хемокин, который обеспечивает рекрутирование нейтрофилов и способен усиливать системный воспалительный ответ и органное повреждение при ОП [135]. Его уровень повышается у пациентов с более тяжёлым течением ОП и меняется в первые 48 часов заболевания вместе с динамикой раннего воспалительного ответа [29]. Однако полученные данные демонстрируют умеренную точность для прогнозирования тяжёлого ОП (AUC 0,72) с чувствительностью 80,85% и специфичностью 61,92% [140]. Схожие результаты получены и в другой работе: ИЛ-8 различался между группами тяжести через 24 часа от начала заболевания, но его прогностическая способность была

ограниченной [135]. ИЛ-8 следует также рассматривать скорее как вспомогательный маркер, способный дополнять многокомпонентные модели прогноза тяжести ОП [17].

ИЛ-10 является ключевым противовоспалительным цитокином, но его ценность в качестве раннего предиктора тяжести заболевания в разных работах отличалась. Несколько клинических исследований продемонстрировали увеличение уровня ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов с тяжёлым ОП по сравнению с более легкими формами в первые 1–2 суток, что позволило авторам сделать вывод о хорошей точности прогнозирования тяжести заболевания, часто аналогичной или лучшей, чем у СРБ и ИЛ-11 с точностью 80-84% при использовании пороговых значений около 30 пг/мл [124, 141]. Однако другие исследования показывают, что уровень ИЛ-10 выше при лёгкой форме заболевания, чем при тяжёлой форме в первый день заболевания, или же разница незначительна, что указывает, вероятно, на недостаточную выработку ИЛ-10 как противовоспалительного медиатора. Этот механизм может быть частью патогенеза развития тяжёлых форм панкреатита [39, 125]. Проведенный мета-анализ показал, что ИЛ-10 может рассматриваться как прогностический фактор тяжёлого ОП, но при этом авторы подчеркивают неоднородность пороговых значений и противоречивые результаты, призывая к проведению масштабной многоцентровой валидации [158]. В нескольких проспективных когортных исследованиях, оценивавших различные цитокины, было установлено, что ИЛ-6 явно превосходит ИЛ-10 в ранней стратификации риска [33, 88, 135, 141]. Недавние экспериментальные исследования показали, что про- и противовоспалительные реакции протекают параллельно, а не последовательно, и что нарушение регуляции или избыток ИЛ-10 также могут predispose к развитию инфекции [80, 100, 143]. На животных моделях показано, что экзогенный ИЛ-10 уменьшает тяжесть панкреатита, отек, экспрессию ФНО- α и гистологическое повреждение даже при введении до начала заболевания [80]. Таким образом, высокий уровень ИЛ-10 на ранних стадиях может обладать протективным свойством и у людей, что согласуется с данными на животных. С

другой стороны, модели экспериментального вирусного ОП показывают, что ИЛ-10, производимый нейтрофилами, может усиливать воспаление поджелудочной железы, подавляя противовирусные CD8-T-клетки и усиливая передачу сигналов ИЛ-6-STAT3 [100]. Из всего сказанного выше становится понятно, что ИЛ-10 отражает воспалительную реакцию при ОП, но направление его изменения и точность прогнозирования тяжёлого течения заболевания различаются в исследованиях. В целом, ИЛ-10 сам по себе не является надежным ранним предиктором, ИЛ-6 стабильно превосходит ИЛ-10 и является более надежным ранним биомаркером.

ИЛ-22 представляет интерес при ОП как иммунорегуляторный цитокин семейства ИЛ-10. В отличие от классических провоспалительных интерлейкинов, ИЛ-22 рассматривается преимущественно в контексте тканезащитных и репаративных эффектов, связанных с ограничением клеточного стресса и поддержанием барьерной функции [37, 104]. ИЛ-22 рассматривается как защитный фактор, который может ограничивать повреждение ацинарных клеток, подавляя аутофагию и уменьшая инфильтрацию воспалительных клеток. В последние годы появились данные, указывающие на возможную связь ИЛ-22 с тяжестью ОП. В обзоре 2024 года отмечено, что сывороточный уровень ИЛ-22 положительно коррелирует с ранней стадией тяжёлого ОП и может рассматриваться как потенциальный предиктор тяжести заболевания [142]. Экспериментальные данные свидетельствуют о преимущественно защитной роли ИЛ-22 при ОП. При лёгком ОП предварительное введение ИЛ-22 снижало вероятность развития повреждения, тогда как при тяжёлом ОП введение ИЛ-22 в ходе заболевания уменьшало выраженность поражения поджелудочной железы [96]. При этом важно отметить, что в экспериментальных моделях лёгкого ОП отсутствие ИЛ-22 не приводило к явному усилению ацинарного повреждения, однако сопровождалось более выраженной воспалительной инфильтрацией ткани поджелудочной железы. В условиях тяжёлого ОП блокировка эндогенного ИЛ-22 приводила к усугублению повреждения ткани поджелудочной железы, что указывает на более выраженную протективную функцию ИЛ-22 именно при

тяжёлом течении заболевания. Значит, ИЛ-22 играет преимущественно защитную и иммунорегуляторную роль при ОП. А его прогностическая ценность в отношении тяжести заболевания остаётся окончательно не определённой.

В целом интерлейкины обладают значительным потенциалом для раннего прогнозирования тяжести ОП, однако их практическое применение ограничивается существенной вариабельностью результатов, полученных в разных исследованиях. Эта неоднородность объясняется различиями в сроках забора образцов, используемых пороговых значениях, лабораторных методиках определения и критериях оценки тяжести заболевания. В наибольшей степени это относится к ИЛ-6. Несмотря на то, что он изучен лучше других и демонстрирует высокую информативность в первые часы, его сывороточная концентрация быстро снижается после раннего пика. Поэтому сегодня интерлейкины разумнее воспринимать скорее как элементы многокомпонентной системы стратификации риска, чем как самостоятельные биомаркеры.

1.4.2 Прогностическая роль нарушений системы гемостаза при остром панкреатите

Нарушения системы гемостаза при ОП рассматриваются как значимое звено патогенеза. Они формируются в результате взаимодействия воспалительного каскада, эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов. Провоспалительные медиаторы запускают каскад свертывания крови, подавляют основные эндогенные антикоагулянтные механизмы и нарушают работу фибринолитической системы. Все эти изменения проявляются повышением уровня тканевого фактора, агрегацией тромбоцитов, образованием внутрисосудистых микротромбов, а также отложением фибрина и расстройствами микроциркуляции [5, 6, 43].

Изменения в гемостазе носят фазовый характер: на раннем этапе преобладают гиперкоагуляция и угнетение фибринолиза, что способствует

микротромбозу и ухудшению микроциркуляции, тогда как при прогрессировании заболевания возможно развитие коагулопатии с гипокоагуляцией и компенсаторным гиперфибринолизом [2, 14]. Значимость этих изменений в том, что коагулопатия при ОП ассоциируется с более тяжёлым течением, повышенным риском персистирующей органной недостаточности и неблагоприятным исходом [43].

Наиболее изученными лабораторными маркерами нарушений гемостаза при ОП являются D-димер и антитромбин III. В проспективном исследовании показано, что высокий уровень D-димера и низкий уровень антитромбина III через 24 часа после госпитализации были связаны с прогрессированием заболевания до среднетяжёлого и тяжёлого ОП. При этом прогностическая ценность D-димера была умеренной (AUC, 0,783) и превосходила таковую для антитромбина III (AUC, 0,641), однако оба показателя уступали СРБ (AUC 0,839) как изолированные предикторы тяжёлого ОП [111]. В исследовании W. Liang и соавт. (2023), показано, что уже на раннем этапе развития ОП параметры ТЭГ (R-время реакции, K-время формирования сгустка, МА–максимальная амплитуда, α -угол), а также D-димер, фибриноген и число тромбоцитов достоверно различаются в зависимости от тяжести заболевания. При этом α -угол, МА, D-димер, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и фибриноген положительно коррелировали с тяжестью ОП, тогда как число тромбоцитов, R-время и K-время - отрицательно, что подтверждает связь нарастания коагуляционных нарушений с прогрессированием заболевания [93]. Дополнительные данные о прогностической роли гемостазиологических нарушений получены в ретроспективном исследовании, включавшем 482 пациента с ОП. При лёгком и среднетяжёлом течении ОП агрегационная активность тромбоцитов повышалась, а при тяжёлых формах заболевания, напротив, снижалась - вероятно, за счет истощения их функциональных резервов. У больных с тяжёлым ОП также отмечались повышение уровня фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов, снижение числа тромбоцитов и уровня антитромбина III. По данным ТЭГ, ранним предиктором тяжёлого течения

оказался патологически рыхлый сгусток: при нормальном сгустке тяжёлый ОП развился у 7,7% пациентов, при патологически плотном - у 22,2%, а при патологически рыхлом - у 65,5%; ROC-анализ показал хорошую прогностическую значимость этого признака (AUROC 0,808) [14].

Патогенетическую значимость гемостазиологических нарушений при ОП подтверждают и экспериментальные данные. В модели тяжёлого ОП у крыс профилактическое введение низкомолекулярного гепарина уменьшало отёк и повреждение ткани поджелудочной железы, снижало уровень амилазы и провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6), а также выраженность воспалительной инфильтрации и оксидативного стресса. Это может указывать на связь антикоагулянтного эффекта с модуляцией эндотелиально-воспалительных механизмов [116].

Перспективным направлением ранней стратификации риска при ОП является комплексная оценка воспалительных и гемостазиологических изменений. В ретроспективном когортном исследовании Т. Нап и соавт. (2022) показано, что сочетание тромбо-воспалительного прогностического индекса (TIPS), включающего ИЛ-6 и протромбиновое время, со шкалой BISAP повышает точность прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с ОП. Добавление TIPS к BISAP улучшало прогнозирование 28-дневной летальности как в когорте разработки (AUC 0,903 против 0,809), так и в валидационной когорте (AUC 0,853 против 0,709), а также повышало точность прогноза госпитализации в отделение интенсивной терапии и необходимости проведения искусственной вентиляции лёгких. Эти данные подтверждают, что нарушения гемостаза при ОП целесообразно рассматривать не изолированно, а в совокупности с маркерами системного воспаления [149].

1.5 Заключение по обзору литературы

Проведённый анализ литературы свидетельствует о том, что ОП остаётся одной из наиболее актуальных проблем экстренной абдоминальной хирургии и интенсивной терапии. Высокая распространённость нозологии, сохраняющаяся тенденция к росту заболеваемости, значительная доля осложнённых форм и высокая летальность при тяжёлом течении определяют его существенную медико-социальную значимость. Учитывая гетерогенность клинического течения ОП, ранняя стратификация риска является одним из ключевых условий для своевременного определения необходимого объёма мониторинга, интенсивной терапии и хирургической тактики.

Современные представления о патогенезе острого панкреатита свидетельствуют о том, что данное заболевание невозможно объяснить в рамках какой-либо одной парадигмы. Взгляды на патогенез постепенно менялись: от классической ферментативной теории к многофакторной интегративной модели, включающей воспалительные и гемостазиологические изменения. На сегодняшний день тяжесть острого панкреатита рассматривается не только как следствие местного повреждения ткани поджелудочной железы, но и как результат системного ответа организма на него. Поэтому поиск прогностических маркеров должен быть ориентирован не на конкретное звено патогенеза, а на совокупную оценку клинических, воспалительных, иммунных и коагуляционных изменений.

Существующие клинические шкалы и лабораторные маркеры обладают существенными ограничениями, несмотря на их широкое применение. Шкалы Ranson, BISAP, APACHE II, а также критерии SIRS и qSOFA при изолированном использовании обладают лишь умеренной дискриминационной способностью. Для ряда этих методов прогнозирования характерны трудоемкость, необходимость повторной оценки спустя 48 часов, зависимость от большого числа параметров, а также недостаточные специфичность и чувствительность для

ОП. Аналогичные ограничения присущи и С-реактивному белку. Несмотря на то, что он остается доступным и клинически полезным маркером, он достигает максимальной прогностической ценности только через 48-72 часа, что ограничивает его применение в рамках ранней стратификации риска. В итоге ни один из традиционных инструментов не позволяет достаточно точно выявлять пациентов с высоким риском тяжёлого ОП уже при поступлении.

В публикациях последних лет цитокинам всё чаще отводят роль ранних биомаркеров тяжести ОП. Внимание к ним обусловлено тем, что цитокиновый ответ служит одним из самых ранних проявлений системной воспалительной реакции. Однако анализ имеющихся данных свидетельствует о неравнозначной прогностической ценности различных интерлейкинов. ИЛ-1 β , несмотря на свое участие в патогенезе ОП, не показал самостоятельной предсказательной способности в отношении тяжёлого течения заболевания. ИЛ-8 отражает выраженность нейтрофильного воспаления и связан с тяжестью процесса, но его точность также остается умеренной, что позволяет рассматривать его преимущественно как вспомогательный компонент многофакторных моделей, нежели как самостоятельный предиктор.

Больше всего убедительных данных накоплено в отношении ИЛ-6. Он выступает одним из ключевых медиаторов воспалительного ответа при ОП. ИЛ-6 быстро появляется в системном кровотоке и участвует в развитии острофазовой реакции. В настоящее время ИЛ-6 рассматривается как наиболее перспективный цитокин для раннего прогнозирования тяжёлого течения ОП. Вместе с тем и ему присущи некоторые ограничения. Прогностическая точность ИЛ-6 в разных исследованиях варьирует от высокой до ограниченной, что объясняется различиями в сроках забора крови, используемых пороговых значениях, методах лабораторного определения, составе когорт и критериях оценки тяжести. Существенным ограничением является также быстрое снижение сывороточной концентрации ИЛ-6 после раннего пика, что сужает временной интервал его максимальной диагностической ценности.

Данные о роли противовоспалительных и иммунорегуляторных интерлейкинов выглядят еще более неоднозначными. У ИЛ-10 роль двойственная: одни исследования связывают его с тяжестью заболевания, а другие указывают на его потенциальную протективную функцию. Это позволяет рассматривать его как маркер компенсаторной противовоспалительной реакции, нежели как самостоятельный предиктор тяжести. ИЛ-22 привлекает внимание как иммунорегуляторный цитокин с преимущественно защитным действием. В экспериментах его защитная роль при ОП подтверждается, но клинических данных о связи с тяжестью заболевания пока немного, и они противоречивы. Анализ литературы позволяет заключить, что интерлейкины обладают большим потенциалом для раннего прогнозирования тяжести ОП, но на современном этапе их следует рассматривать прежде всего как компоненты комплексной системы стратификации риска.

В последние годы всё больше внимания уделяется прогностической роли нарушений системы гемостаза. Накопленные данные говорят о том, что коагулопатия при ОП - это не вторичное явление, а самостоятельный патогенетический компонент, определяющий тяжесть течения заболевания.

D-димер и снижение антитромбина III, по данным литературы, связаны с прогрессированием заболевания, панкреонекрозом и тяжёлым течением ОП, но их прогностическая точность остаётся умеренной. Отдельный интерес вызывают интегральные методы оценки гемостаза - прежде всего тромбоэластография. Она позволяет выявлять ранние изменения коагуляционного состояния и прогнозировать развитие тяжёлых форм заболевания. Однако данные очень вариабельны - сказываются различия в методах оценки, сроках исследования и неоднородность клинических групп, что ограничивает применение этих показателей как изолированных критериев раннего прогноза.

Важнейшим итогом обзора литературы является понимание того, что перспективы прогнозирования тяжести ОП связаны не с поиском единственного «идеального» биомаркера, а с созданием интегральных моделей, объединяющих данные о клинической картине, воспалении, иммунном ответе и гемостазе. Такой

подход согласуется с современным представлением о многоуровневом патогенезе ОП.

Существует необходимость дальнейшего поиска и клинической валидации таких интегральных моделей, основанных на сочетанной оценке воспалительных и гемостазиологических изменений. Такой подход выглядит наиболее перспективным для более точной ранней стратификации риска, своевременного выявления пациентов с угрозой тяжёлого течения ОП и оптимизации лечебно-диагностической тактики.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа является многоэтапным научно-исследовательским трудом, состоящим из серии исследований, направленных на решение проблемы раннего прогнозирования развития тяжёлых форм острого панкреатита, изучение роли параметров воспаления и гемостаза, валидацию разработанной прогностической модели и апробацию эффективности индивидуализированного применения антикоагулянтов у пациентов высокого риска. Основой для сформированных выводов послужили результаты ретроспективных и проспективных исследований, выстроенных в логичной научной последовательности и отражающих основные этапы работы: ретроспективный анализ исходов заболевания различной этиологии, проспективное когортное исследование роли биомаркеров, валидация полученной модели, рандомизированное исследование применения низкомолекулярных гепаринов и систематический обзор с мета-анализом.

2.1 Общая характеристика дизайна исследования

Диссертационная работа структурно разделена на два блока: клинический и аналитический. Клинический блок объединил серию исследований, выполненных на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Аналитический блок представлял собой систематический обзор и мета-анализ, посвящённые прогностической значимости интерлейкинов у пациентов с острым панкреатитом.

Клиническая часть объединила - ретроспективное исследование, проспективное исследование биомаркеров, внешнюю валидацию разработанной прогностической модели, а также рандомизированное исследование антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким риском.

Исследование выполнялось поэтапно. На первом этапе работы оценивали, насколько существующие в настоящее время клинические шкалы пригодны для раннего прогнозирования тяжести течения острого панкреатита. Затем на проспективной когорте исследовали уровни ИЛ-6, ИЛ-22 и параметры тромбоэластографии, чтобы установить их связь с тяжестью заболевания. На следующем этапе разработанную модель проверяли на независимой когорте пациентов. Наконец, в рандомизированном исследовании анализировали, может ли риск-ориентированное назначение эноксапарина натрия улучшить клинические исходы у пациентов высокого риска.

Параллельно был выполнен систематический обзор и мета-анализ опубликованных данных по прогностической значимости интерлейкинов при остром панкреатите.

Представление дизайна отдельных этапов работы осуществляли с учетом международных методических стандартов: ретроспективный и проспективные наблюдательные этапы описывали в логике рекомендаций STROBE, этап разработки и внешней валидации прогностической модели - с учетом положений TRIPOD, рандомизированное исследование - в соответствии с принципами CONSORT, а аналитический блок систематического обзора и мета-анализа - в соответствии с PRISMA 2020 [123, 128, 146, 152]. Такой подход позволял обеспечить прозрачность описания методов и сопоставимость результатов с современными исследованиями. Дизайн и этапы диссертационной работы представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Дизайн и этапы диссертационной работы

Этап	Дизайн и период	Материал	Основные параметры/задачи	Ключевой исход
1	Наблюдательное исследование; 2023	512 пациентов	qSOFA, BISAP, SIRS, СРБ; анализ по этиологии	Госпитальная летальность
2	Когортное исследование; 2024	149 пациентов	ИЛ-6, ИЛ-22, ТЭГ, BISAP, SOFA	Развитие тяжёлого ОП

Продолжение таблицы 1

Этап	Дизайн и период	Материал	Основные параметры/задачи	Ключевой исход
3	Независимая проспективная когорта; 2024-2025	181 пациент	Проверка модели BISAP + ИЛ-6 + ДИЛ-22 + К-время	Развитие тяжёлого ОП
4	Рандомизированное 1:1 исследование; 2025	141 пациент	Терапевтические и профилактические дозы энوكсапарина натрия	28-суточный композитный исход
5	Систематический обзор и мета-анализ; данные литературы 2013-2024	14 исследований	PRISMA, QUADAS-2, HSROC, мета-регрессия	Сводная точность цитокинов
Примечание – 1 – ретроспективный; 2 – проспективный биомаркерный; 3 – валидационный; 4 – интервенционный; 5 – аналитический.				

2.2 Клиническая база, сроки и этические аспекты

Клинические исследования выполнялись на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края. Ретроспективный этап охватывал пациентов, проходивших лечение в период с 01.01.2023 по 01.11.2023. Проспективное когортное исследование воспалительных и гемостазиологических маркеров включало больных, госпитализированных с 10.01.2024 по 31.07.2024. Валидация прогностической модели проводилась на независимой когорте пациентов, поступивших с 1 сентября 2024 года по 31 января 2025 года. Рандомизированный этап был реализован в 2025 году у больных острым панкреатитом высокого риска.

Во всех клинических работах соблюдались положения Хельсинкской декларации и действующие этические требования к исследованиям с участием

человека. Исследовательский проект одобрен этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета (протокол № 113 от 12.09.2022). Для проспективных этапов исследования у всех участников получали письменное информированное согласие. В систематическом обзоре и мета-анализе использовали только уже опубликованные данные, поэтому отдельное одобрение этического комитета для этого этапа не требовалось.

2.3 Характеристика отдельных этапов исследования

2.3.1 Ретроспективное обсервационное исследование

Ретроспективный этап был выполнен как наблюдательное исследование на основании анализа медицинской документации пациентов с диагнозом «острый панкреатит». По критериям соответствия были оценены 541 пациент, в итоговый анализ включены 512 больных в возрасте 18 лет и старше (рисунок 1).

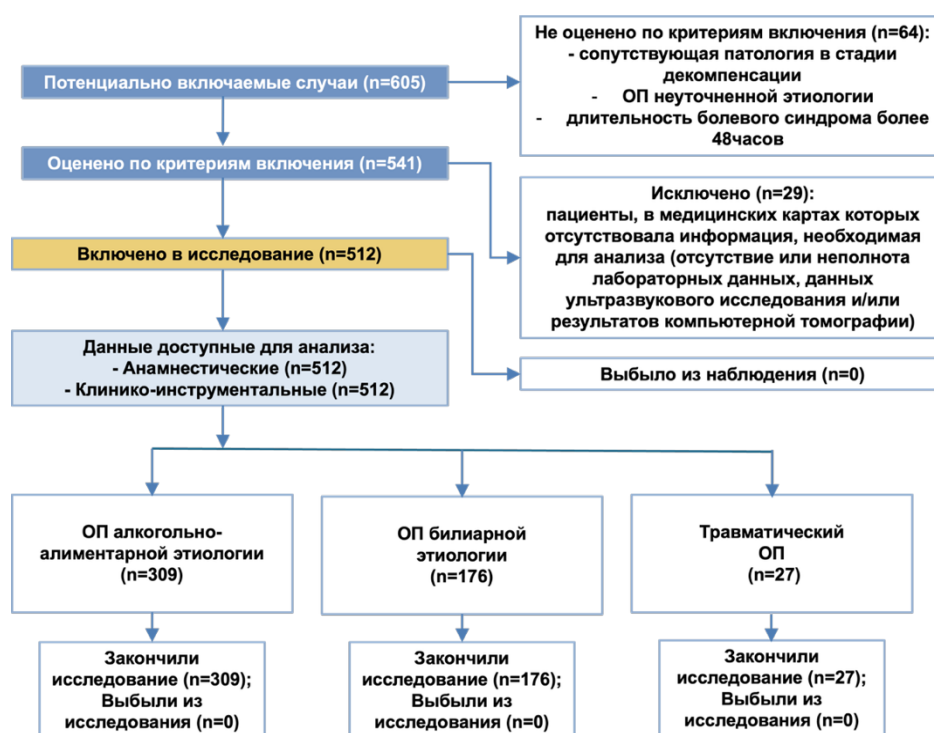


Рисунок 1 – Включение пациентов в ретроспективное исследование

Пациенты были распределены в зависимости от этиологического варианта заболевания на группы алкогольно-алиментарного, билиарного и травматического панкреатита. Целью данного этапа было определить, насколько существующие шкалы и критерии - qSOFA, BISAP, SIRS и уровень С-реактивного белка - пригодны для раннего прогнозирования неблагоприятного исхода как в общей когорте, так и в подгруппах, выделенных по этиологии.

Основным исходом на данном этапе считали госпитальную летальность, как наиболее объективный ретроспективно анализируемый исход. Дополнительно анализировали тяжесть заболевания в соответствии с пересмотренной классификацией Атланта 2012 года [38], объём хирургических и эндоскопических вмешательств, а также длительность пребывания в стационаре. Этот этап позволил показать, что прогностическая ценность традиционных инструментов зависит от этиологической формы заболевания и не является одинаковой для всех клинических вариантов.

2.3.2 Проспективное когортное исследование воспалительных и гемостазиологических маркеров

На следующем этапе выполнено проспективное обсервационное когортное исследование, в которое вошли 149 пациентов с острым панкреатитом (рисунок 2). Все больные были стратифицированы по тяжести течения на группы лёгкого, среднетяжёлого и тяжёлого острого панкреатита согласно пересмотренной классификации Атланта 2012 года. Целью этапа было изучить прогностическое значение интерлейкина-6, интерлейкина-22, их динамики и параметров тромбоэластографии в ранние сроки заболевания.



Рисунок 2 – Включение пациентов в проспективное исследование по разработке модели риска

Особое внимание уделяли первым 48 часам от начала симптомов. В указанный период выполняли двукратное определение интерлейкинов, оценивали шкалы SOFA и BISAP, исследовали показатели коагуляции и тромбоэластографии. Именно на этом материале была сформирована идея комбинированной модели, объединяющей клинические, воспалительные и гемостазиологические предикторы.

2.3.3 Исследование по валидации прогностической модели

Для проверки воспроизводимости разработанного прогностического инструмента проведено отдельное проспективное когортное исследование, включившее 181 пациента с острым панкреатитом (рисунок 3).

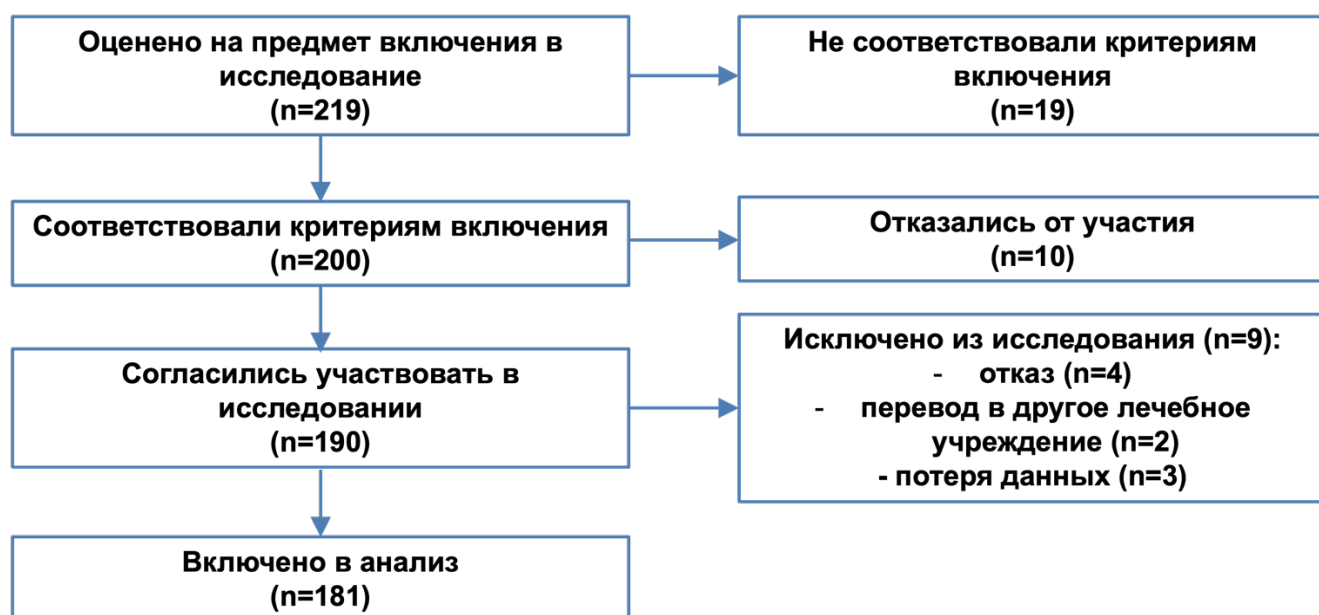


Рисунок 3 – Включение пациентов в проспективное исследование по валидации модели риска

Эта выборка не пересекалась с когортой, использованной для построения модели. Валидационный этап был направлен на оценку дискриминационной способности, калибровки и клинической полезности модели, основанной на суммарном учёте BISAP, уровня ИЛ-6, изменения ИЛ-22 и К-времени тромбоэластографии.

В качестве основного исхода при валидации рассматривали развитие тяжёлой формы острого панкреатита. Для оценки качества модели использовали ROC-анализ, расчёт площади под кривой, bootstrap-анализ, Brier score, калибровочные кривые с изотонической регрессией и анализ клинической пользы методом Decision Curve Analysis. Включение отдельной независимой когорты было принципиально важным, поскольку позволяло оценить не только математическую, но и прикладную устойчивость прогностического алгоритма.

2.3.4 Рандомизированное исследование применения эноксапарина натрия у пациентов высокого риска

Завершающим клиническим этапом стало проспективное рандомизированное исследование с параллельными группами, открытым характером лечения и ослеплённой оценкой исходов. Скрининг прошли 156 больных, в итоговый анализ включён 141 пациент. Все участники были взрослыми пациентами с острым панкреатитом высокого риска развития тяжёлого течения, определённого с помощью разработанной прогностической модели не позднее 24 часов от дебюта симптомов (рисунок 4).

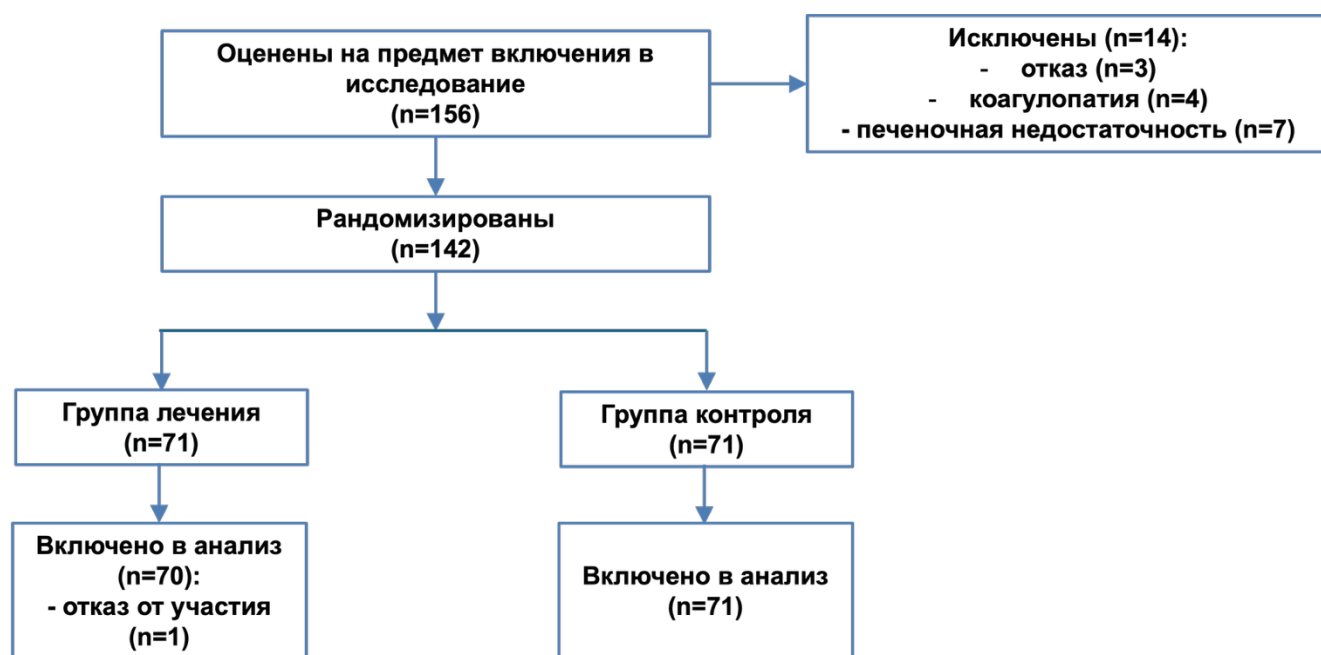


Рисунок 4 – Включение пациентов в проспективное рандомизированное исследование

Рандомизация проводилась в соотношении 1:1 централизованно, с использованием блоков переменного размера и генератора случайных чисел. Пациенты основной группы получали эноксапарин натрия в терапевтической дозе 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов в течение 7 суток или до выписки. В контрольной группе применяли стандартную профилактическую дозу 40 мг

подкожно один раз в сутки. В обеих группах сохраняли стандартную терапию острого панкреатита в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Первичной конечной точкой считали 28-суточный композитный исход, включавший смерть от всех причин, персистирующую органную недостаточность длительностью более 48 часов и/или инфицированный панкреонекроз в соответствии с классификацией Атланта 2012 года. Вторично оценивали длительность госпитализации, системные осложнения и безопасность лечения, включая большие кровотечения, клинически значимые небольшие кровотечения и тромбоцитопению/подозрение на гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ).

2.3.5 Систематический обзор и мета-анализ

Для углублённой интерпретации клинических результатов и сопоставления собственных данных с международным опытом выполнен систематический обзор и мета-анализ прогностической роли интерлейкинов при остром панкреатите. Работа проводилась в соответствии со стандартами PRISMA [138]. Поиск публикаций выполняли в базах PubMed и Google Scholar за период 2013–2024 годов. В анализ включали исследования с участием взрослых пациентов, где оценивали связь уровней интерлейкинов с тяжестью течения заболевания и сообщали показатели диагностической точности, в первую очередь AUC, чувствительность и специфичность.

После отбора публикаций и удаления дублетов в систематический обзор вошли 14 исследований, а для количественного анализа были использованы данные по ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-22. Качество исследований оценивали по шкале QUADAS-2 [117], достоверность совокупных доказательств - по системе GRADE [72]. Для интегральной оценки диагностической точности строили

иерархические обобщенные ROC-кривые, анализировали гетерогенность, выполняли leave-one-out анализ чувствительности и мета-регрессию (рисунок 5).

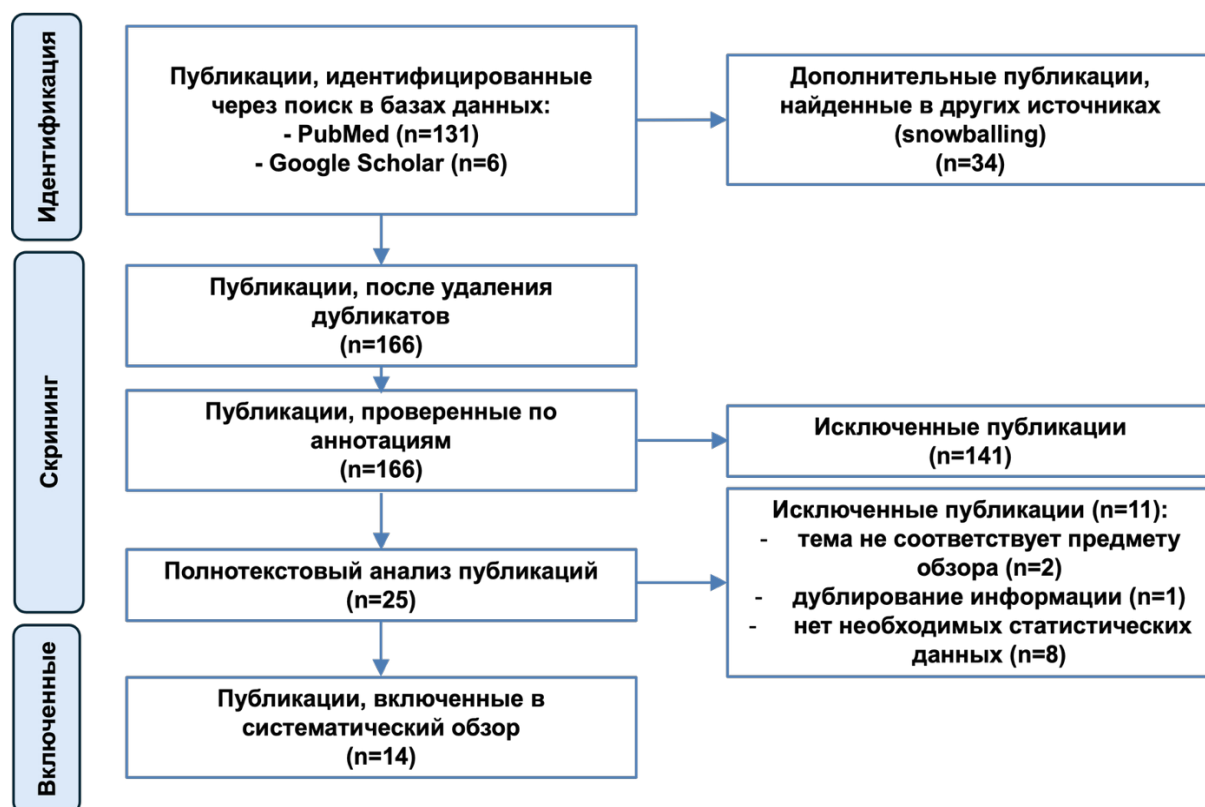


Рисунок 5 – Схема включения исследований в мета-анализ

2.4 Критерии включения, невключения и исключения

На всех клинических этапах отбор пациентов подчинялся единым принципам. В исследование включали взрослых больных с подтверждённым острым панкреатитом, госпитализированных в ранние сроки заболевания. Диагноз устанавливали при наличии как минимум двух из трёх критериев: характерного болевого синдрома, повышения активности амилазы и/или липазы минимум в три раза выше верхней границы нормы и визуализационных признаков поражения поджелудочной железы по результатам ультразвукового исследования, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии.

Ключевым условием включения в проспективные когорты была госпитализация в течение первых 24 часов от момента появления симптомов. На ретроспективном этапе этот временной интервал был шире - до 48 часов от начала болевого синдрома. Из когорт, в которых изучались биомаркеры и проводилась валидация прогностической модели, исключались беременные, пациенты младше 18 и старше 80 лет, а также лица с хроническим панкреатитом, злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями, тяжёлой сопутствующей патологией, неполными данными или потерей наблюдения.

В рандомизированном исследовании дополнительно исключали пациентов с индивидуальной непереносимостью на компоненты применяемого препарата, активным кровотечением или высоким риском кровотечения, тромбоцитопенией, подозрением на ГИТ, существенными нарушениями коагулограммы (повышение АЧТВ, ПТВ, МНО > чем в 1,5 раза, фибриноген < 1,5 г/л), тяжёлой почечной недостаточностью без возможности безопасной коррекции дозы (клиренс креатинина < 30 мл/мин), беременностью и лактацией, травматическим панкреатитом, необходимостью постоянной антикоагулянтной терапии по другим показаниям, а также больных с морбидным ожирением и отказом от участия.

2.5 Диагностические подходы и стратификация тяжести

Во всех клинических работах тяжесть острого панкреатита определяли по пересмотренной классификации Атланта 2012 года. В соответствии с этой системой пациентов распределяли на группы лёгкого, среднетяжёлого и тяжёлого течения. Такой подход обеспечивал сопоставимость результатов между отдельными этапами диссертации и позволял унифицировать критерии оценки исходов.

Для первичной клинической оценки применяли шкалы BISAP [131] и SOFA [145]. На ретроспективном этапе дополнительно анализировали прогностическую роль qSOFA [147] и критериев SIRS [54]. В составе BISAP учитывали уровень

азота мочевины крови, нарушение психического статуса, наличие двух и более критериев SIRS, возраст старше 60 лет и наличие плеврального выпота. qSOFA включала изменение сознания, систолическое артериальное давление ≤ 100 мм рт. ст. и частоту дыхания ≥ 22 в минуту и более. Критерии SIRS оценивали по температуре тела ($>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$), частоте сердечных сокращений ($>90/\text{мин}$), частоте дыхания $>20/\text{мин}$. или уровню $\text{PaCO}_2 <32$ мм рт. ст., а также по числу лейкоцитов ($>12 \times 10^9/\text{л}$ или $<4 \times 10^9/\text{л}$ или палочкоядерные нейтрофилы $>10\%$) (таблица 2).

Таблица 2 – Основные методы оценки, применённые в диссертационной работе

Показатель/ метод	Когда определяли	Методика	Роль в исследовании
BISAP	При поступлении	Клиническая шкала	Базовая стратификация риска; компонент модели
SOFA	При поступлении	Клиническая шкала	Оценка органной дисфункции в проспективной когорте
qSOFA	При поступлении	Клинические критерии	Сравнение с другими инструментами прогноза
SIRS	При поступлении	Клинические и лабораторные критерии	Оценка системной воспалительной реакции
С-реактивный белок	При поступлении/ по данным истории болезни	Иммунотурбидиметрия	Сравнение с клиническими шкалами
ИЛ-6	0-24 часа	ELISA	Ранний провоспалительный маркер; компонент модели
ИЛ-22	0-24 часа и 25-48 часов	ELISA	Оценка регуляторного ответа; расчёт $\Delta\text{ИЛ-22}$
ТЭГ	При поступлении, до начала лечения	TEG 5000; R, K, MA	Оценка гемостаза; K-время включено в модель

Примечание – BISAP – Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA – Sequential Organ Failure Assessment (Quick); SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome; ИЛ – интерлейкин; ТЭГ – тромбоэластография; ELISA – Enzyme-linked immunosorbent assay; TEG 5000 – тромбоэластограф; R – время реакции; K – время образования сгустка; MA – максимальная амплитуда.

2.6 Лабораторные и инструментальные методы исследования

2.6.1 Исследование воспалительных биомаркеров

Забор крови для определения цитокинов выполняли в первые 24 часа от начала симптомов и повторно через 48 часов. Образцы плазмы получали в пробирках с литий-гепариновым гелем, затем центрифугировали при 2000 об/мин в течение 10 минут при 25 °С и хранили при -80 °С до проведения анализа. Концентрации ИЛ-6 и ИЛ-22 определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов CLOUD-CLONE CORP согласно инструкциям производителя [123, 152].

При интерпретации результатов учитывали не только абсолютные значения цитокинов в первую и вторую точку измерения, но и их динамику. Наибольшее значение для дальнейшего моделирования имели уровень ИЛ-6 в первые 24 часа и дельта ИЛ-22 - разность между его уровнем через 48 часов и уровнем в первые 24 часа. В ряде анализов также рассчитывали относительное изменение концентрации цитокинов по отношению к исходному уровню.

2.6.2 Оценка системы гемостаза и тромбоэластография

Коагуляционное звено гемостаза оценивали двумя способами: по стандартной коагулограмме, а также методом тромбоэластографии. Перед началом лечения у пациентов забирали венозную кровь для анализа на системе TEG 5000 (Haemoscope, USA), где основными оцениваемыми параметрами служили R-время, K-время и максимальная амплитуда сгустка. Дополнительно смотрели активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, D-димер, уровень фибриногена и число тромбоцитов. Для

прогностической модели наибольшее значение имело К-время - параметр скорости формирования сгустка. Его снижение расценивали как гиперкоагуляционный сдвиг, типичный для тяжёлого течения острого панкреатита.

2.6.3 Дополнительные лабораторные параметры

Во всех анализируемых когортах оценивали стандартный набор лабораторных параметров, значимых при остром панкреатите: содержание лейкоцитов, концентрацию С-реактивного белка, уровень прокальцитонина, а также показатели биохимического профиля и базовой коагулограммы. С-реактивный белок определяли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом модуле Cobas c501, прокальцитонин оценивали при помощи анализатора Kryptor Compact Plus.

2.7 Стандартная тактика ведения пациентов и методика вмешательства на рандомизированном этапе

2.7.1 Общие принципы лечебно-диагностической тактики

Ведение пациентов, включённых в данное исследование, основывалось на принципе фазового течения острого панкреатита (ОП), определенном в национальных и международных клинических рекомендациях, действовавших на момент выполнения работы [10, 25].

Лечебные мероприятия дифференцировали в зависимости от периода заболевания: I фаза (ранняя, до 2 недель) и II фаза (поздняя, секвестрации и

гнойных осложнений). Всю совокупность диагностических и лечебных манипуляций осуществляли на базе отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для пациентов с тяжёлым и среднетяжёлым течением, либо в условиях хирургического отделения при лёгкой степени тяжести ОП.

2.7.2 Методы диагностики и мониторинга в ранней фазе

При поступлении в стационар всем пациентам выполняли стандартный комплекс лабораторного скрининга, включавший определение активности амилазы, липазы, уровня С-реактивного белка (СРБ), а также оценку показателей гемостаза и маркеров органной дисфункции. Верификацию диагноза и оценку локального статуса проводили с использованием инструментальных методов визуализации. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости применяли в качестве скринингового метода для исключения билиарной этиологии (конкременты, билиарный сладж) и оценки наличия свободной жидкости.

В соответствии с рекомендациями выполнение компьютерной томографии (КТ) с болюсным контрастным усилением осуществляли в отсроченном порядке, преимущественно на 3-5 сутки от момента начала болевого приступа. Данный временной интервал соблюдали целенаправленно для достоверной дифференцировки зон обратимого отека паренхимы от очагов необратимого панкреонекроза. Оценку тяжести состояния и прогноза летальности проводили с использованием интегральных шкал в динамике.

2.7.3 Консервативная интенсивная терапия

В первой фазе заболевания основной объём лечебных мероприятий носил консервативный характер и был направлен на купирование синдрома системной воспалительной реакции.

Приоритетное значение отдавалось инфузионно-трансфузионной терапии для коррекции гиповолемии. В качестве стартовых сред использовали сбалансированные полиионные кристаллоидные растворы. В инфузионную терапию включали также растворы декстрозы (5% или 10%) - для профилактики гипогликемии, что особенно важно на фоне повышенного катаболизма и истощения запасов гликогена в печени. Скорость и объём инфузии подбирали, ориентируясь на почасовой диурез, уровень лактата и показатели гемодинамики.

Для аналгезии применяли нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в сочетании с наркотическими анальгетиками - преимущественно промедолом. От использования морфина отказывались из-за риска спазма сфинктера Одди.

Антибактериальная профилактика рутинно не проводилась. Антибактериальные препараты назначались строго по показаниям - при верификации холангита, формировании инфицированного панкреонекроза или развитии внепанкреатических инфекционных осложнений (пневмония, катетер-ассоциированная инфекция).

2.7.4 Нутритивная поддержка

В ходе исследования нами была использована концепция раннего энтерального питания. Назогастральный, а реже назоюнональный, зонд устанавливали в течение первых 24-48 часов с момента госпитализации, а введение низкожировых полимерных или олигомерных смесей начинали с

минимальной скорости, постепенно увеличивая их объем под контролем остаточного содержимого желудка, с учётом переносимости и общего состояния пациента. Согласно международным стандартам ведения данной категории больных, парентеральное питание (частичное или полное) применяли как метод выбора только при наличии противопоказаний к энтеральному питанию, включая высокий риск мезентериальной ишемии. Данная тактика позволяла поддерживать активность кишечника, а также минимизировать риск осложнений, связанных с парентеральным питанием.

2.7.5 Локальные осложнения: тактика ведения (Step-up approach)

Во II фазе заболевания, которая характеризуется формированием отграниченных жидкостных скоплений и секвестров, лечебная тактика корректировалась по принципу «Step-up approach» (ступенчатого повышения инвазивности).

На первом этапе пациентам с инфицированными некротическими скоплениями или симптомными псевдокистами выполнялось чрескожное пункционное дренирование под ультразвуковым или КТ-контролем. При адекватной технической возможности предпочтение отдавали эндоскопическому транслюминальному дренированию.

На следующем этапе, если дренирование оказывалось недостаточно эффективным, переходили к минимально инвазивным хирургическим вмешательствам: выполняли видеоэндоскопическую транслюминальную некрэктомия, либо расширяли пункционный канал с установкой дренажей большего диаметра, что обеспечивало пассивную эвакуацию секвестров.

На третьем этапе, который рассматривался как «операции отчаяния», открытые оперативные вмешательства с некрсеквестрэктомией и последующим программируемым лаважем брюшной полости применялись исключительно при

развитии осложнений, которые не поддавались коррекции малоинвазивными методами: абдоминального компартмент-синдрома, продолжающегося внутрибрюшного кровотечения из аррозированных сосудов или перфорации полого органа.

При стерильном панкреонекрозе придерживались активно-выжидательной тактики, откладывая инвазивные вмешательства не менее чем на 4 недели для достижения адекватной демаркации некротических масс.

2.7.6 Завершение лечения и критерии выписки

Решение о выписке пациента из стационара принимали при достижении следующих критериев: полное купирование болевого синдрома и лихорадки; восстановление перорального питания в достаточном объеме; стойкая регрессия локальных осложнений, подтвержденная данными контрольного УЗИ или КТ. При наличии остаточных парапанкреатических жидкостных структур, не подлежащих хирургическому лечению, пациента переводили под амбулаторное наблюдение с контрольными осмотрами каждые 2–4 недели.

2.7.7 Методика введения НМГ в рандомизированном исследовании

Пациенты с подтвержденным высоким риском распределялись в две группы. В основной группе назначался эноксапарин натрия в терапевтической дозе - 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов, тогда как в контрольной группе применялась профилактическая доза - 40 мг подкожно один раз в сутки.

Коррекцию дозы при снижении клиренса креатинина проводили согласно инструкции к препарату и локальным стандартам. Продолжительность

вмешательства составляла до 7 суток, однако лечение завершали раньше при выписке пациента из стационара.

Во всех остальных аспектах пациенты обеих групп велись одинаково: проводили инфузионную терапию, обезболивание, мониторинг органной дисфункции, коррекцию нарушений гомеостаза, визуализационный контроль и хирургическую тактику в соответствии с клиническими рекомендациями. Таким образом, различие между группами касалось именно антикоагулянтной стратегии, что позволяло интерпретировать различия исходов без существенного влияния иных лечебных факторов.

2.8 Итоги исследования

Система исходов формировалась в зависимости от задач конкретного этапа. Для ретроспективного исследования основным исходом была госпитальная летальность. Для проспективной когорты и исследования по валидации модели главным исходом выступало развитие тяжёлой формы острого панкреатита. Для рандомизированного этапа использовали более клинически ёмкий 28-суточный композитный исход, объединявший смерть, персистирующую органную недостаточность и инфицированный панкреонекроз.

Подобная иерархия исходов была выбрана сознательно. На ранних наблюдательных этапах требовалось выявить предикторы неблагоприятного течения. Закономерным следующим этапом после построения модели стала оценка её прогностической способности в отношении именно тяжёлой формы заболевания, а затем анализ того, может ли вмешательство, основанное на такой стратификации риска, повлиять на клинически значимые исходы. Такая последовательность шагов обеспечивает диссертационному исследованию методологическую целостность.

2.9 Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы MedCalc v22.020 (MedCalc Software Ltd, Бельгия), программного пакета Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, США), а также с помощью программирования в среде Python 3.9 (для расчетов и формирования графиков применяли библиотеки pandas, numpy, scipy, statsmodels, scikit-learn, matplotlib).

Необходимый объём выборки рассчитывали в зависимости от этапа исследования и первичной целевой точки. На этапе ретроспективного анализа и систематического обзора расчёт не выполняли (в первом случае анализировали всех пациентов, получавших лечение в стационаре в анализируемый период и соответствовавших критериям включения, при написании систематического обзора учитывали все публикации, подпадавшие под критерии включения согласно рекомендациям PRISMA). На втором этапе (проспективное изучение роли биомаркеров в патогенезе ОП) объём выборки, необходимый для проверки гипотезы, составил 150 пациентов, для рандомизированного же этапа - 140 пациентов (с учетом 80% мощности и $\alpha=0,05$ для выявления клинически значимого различия в первичной конечной точке). Валидацию полученной модели проводили на независимой последовательно набранной группе из 181 пациента.

Для оценки распределения количественных переменных использовали критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Параметры, имевшие нормальное распределение, описывали в виде медианы и межквартильного размаха. Сравнение трёх и более независимых групп проводили с применением дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса (апостериорное попарное сравнение осуществляли методом Данна). Сравнение качественных параметров и долей проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона (для низких частот применяли точный тест Фишера).

Прогностическую ценность факторов определяли с помощью ROC-анализа и определения площади под характеристической кривой (AUC), данные представлялись в виде самой площади и 95% доверительного интервала, также рассчитывали чувствительность и специфичность для точки отсечения (определяли по индексу Юдена).

В мета-анализе использовали модели как фиксированных, так и случайных эффектов. Гетерогенность исследований оценивалась нами с помощью Q-критерия Кохрана и индекса I^2 . Оценка публикационного смещения проводилась с применением теста Эггера, а также с помощью визуального анализа воронкообразных диаграмм. Иерархические обобщённые ROC-кривые (HSROC) были построены с применением языка программирования Python по бивариантной модели случайных эффектов (метод Rutter и Gatsonis). Для определения устойчивости результатов проводили последовательное удаление исследований с поэтапным расчетом суммарной AUC (так называемый leave-one-out метод). Для выявления возможного влияния ковариат была применена мета-регрессия (в число изучаемых факторов включали средний возраст, долю тяжёлых форм заболевания, время забора крови, пороговое значение интерлейкина, год публикации, размер выборки, дизайн исследования).

В ретроспективной когорте отдельно оценивали выживаемость по методу Каплана–Майера и логрангового критерия. Отношения рисков для факторов рассчитывали с 95% доверительным интервалом, а уровень статистической значимости p во всех случаях считали $<0,05$, все статистические тесты являлись двусторонними.

На проспективном этапе для выявления предикторов и разработки математической модели прогнозирования тяжёлого течения острого панкреатита был применен логистический регрессионный анализ (последовательное пошаговое исключение предикторов). Для каждого фактора риска фиксировали коэффициенты регрессии и отношение шансов (с 95% доверительным интервалом).

В отдельной валидационной группе пациентов проводили проверку метрик полученной модели. Для каждого пациента валидационной выборки вычисляли прогностическую вероятность развития тяжёлого панкреатита по заранее определённому уравнению логистической регрессии, включавшему фиксированные коэффициенты. Строили ROC-кривую и рассчитывали AUC для оценки дискриминационной способности. Оценивали калибровку путём построения калибровочной диаграммы (сравнение предсказанной и наблюдаемой частоты ТОП в группах риска) и проводили тест Хосмера–Лемешова. Для оценки устойчивости показателей модели (AUC, коэффициентов, калибровки) выполняли бутстреп-анализ с 1000 повторных выборок, по результатам которого определяли 95% доверительные интервалы. Клиническую полезность модели анализировали с помощью кривых принятия решений (Decision Curve Analysis, DCA), сравнивая чистую пользу применения модели со стратегиями «лечить всех» или «не лечить никого» в диапазоне пороговых значений риска.

Внешнюю валидацию проводили на независимой когорте, набранной в более поздний календарный период (сентябрь 2024 – январь 2025).

Для сравнения двух независимых групп на рандомизированном этапе количественные переменные анализировали с использованием U-критерия Манна–Уитни при непараметрическом распределении. Категориальные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера при малых ожидаемых частотах.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Раннее прогнозирование исходов острого панкреатита разной этиологии: ретроспективное обсервационное исследование

В ретроспективную когорту вошли 512 пациентов. По структуре причин заболевания преобладал алкогольно-алиментарный вариант - 60,3% наблюдений, билиарный панкреатит составил 34,4%, травматический - 5,3%. Тяжёлый вариант течения был зафиксирован у 25% больных, а общая госпитальная летальность достигла 10,5% (таблица 3).

Таблица 3 – Основные характеристики групп по этиологии ОП

Параметр	ОП (АА) (n=309)	ОП (Б) (n=176)	ОП (Т) (n=27)	p
Возраст, лет, Ме (Q1; Q3)	48,0 (38,0; 57,0)	56,0 (40,7; 65,0)	61,0 (53,0; 70,0)	<0,0001*
Мужской пол, n (%)	204 (66,0%)	91 (51,7%)	7 (25,9%)	<0,0001#
Объём оперативного вмешательства				
Выполненное оперативное вмешательство (все вмешательства), n (%)	95 (30,7%)	121 (68,7%)	27 (100,0%)	<0,0001#
Эндоскопическое вмешательство (РХПГ, ЭПТ, МЛЭ, стентирование), n (%)	24 (7,8%)	82 (46,6%)	10 (37,0%)	<0,0001#
Дренирование желчных протоков, n (%)	53 (17,2%)	32 (18,2%)	15 (55,6%)	<0,0001#
Лапароскопические вмешательства, n (%)	10 (3,2%)	7 (4,0%)	0 (0,0%)	<0,0001#
Лапаротомия, n (%)	8 (2,6%)	0 (0,0%)	2 (7,4%)	<0,0001#
Степень тяжести ОП (Атланта, 2012)				
Лёгкое течение, n (%)	140 (45,3%)	53 (30,1%)	10 (37,0%)	0,005#
Средней тяжести, n (%)	94 (30,4%)	82 (46,6%)	5 (18,5%)	<0,001#

Продолжение таблицы 3

Параметр	ОП (АА) (n=309)	ОП (Б) (n=176)	ОП (Т) (n=27)	р
Тяжёлое течение, n (%)	75 (24,3%)	41 (23,3%)	12 (44,5%)	0,055#
Примечание – * – критерий Краскела-Уоллиса; # – критерий хи-квадрат; р – уровень значимости различия долей для трех подгрупп по этиологии; Ме (Q1; Q3) – медиана (межквартильный размах); ОП – острый панкреатит; АА – алкогольно-алиментарный; Б – билиарный; Т– травматический; МЛЭ – механическая литоэкстракция; РХПГ – ретроградная холангиопанкреатография; ЭПТ – эндоскопическая папиллотомия.				

Уже на этом этапе стало очевидно, что исходы различаются в зависимости от этиологии: при билиарном панкреатите доля летальных исходов была наибольшей и составила 15,3%, тогда как при алкогольно-алиментарной и травматической формах она была ниже - 8,1% и 7,4% соответственно (таблица 4).

Таблица 4 – Оцениваемые прогностические параметры и исход

Показатель	Количество пациентов и их доли в группе по этиологии			Уровень значимости (p) для трех групп
	ОП (АА) (n=309)	ОП (Б) (n=176)	ОП (Т) (n=27)	
qSOFA, баллы				
0	264 (85,4%)	148 (84,1%)	27 (100,0%)	0,087#
1	35 (11,4%)	5 (2,8%)	0 (0,0%)	0,002#
2	10 (3,2%)	17 (9,7%)	0 (0,0%)	0,005#
3	0 (0,0%)	6 (3,4%)	0 (0,0%)	0,004#
SIRS, количество критериев				
0	75 (24,3%)	30 (17,1%)	5 (18,5%)	0,164#
1	107 (34,6%)	64 (36,4%)	7 (25,9%)	0,569#
2	69 (22,3%)	51 (28,8%)	10 (37,1%)	0,098#
3	46 (14,9%)	8 (4,6%)	5 (18,5%)	0,002#
4	12 (3,9%)	23 (13,1%)	0 (0,0%)	<0,001#

Продолжение таблицы 4

Показатель	Количество пациентов и их доли в группе по этиологии			Уровень значимости (p) для трех групп
	ОП (АА) (n=309)	ОП (Б) (n=176)	ОП (Т) (n=27)	
BISAP, баллы				
0	35 (11,3%)	20 (11,4%)	0 (0,0%)	0,181#
1	149 (48,2%)	73 (41,5%)	10 (37,0%)	0,242#
2	80 (25,9%)	35 (19,9%)	11 (40,7%)	0,046#
3	40 (12,9%)	37 (21,0%)	6 (22,2%)	0,047#
4	5 (1,6%)	6 (3,4%)	0 (0,0%)	0,311#
5	0 (0,0%)	5 (2,8%)	0 (0,0%)	0,009#
СРБ, мг/л, Me (Q1; Q3)	52,4 (8,7; 155,5)	36,3 (9,2; 124,7)	14,9 (12,7; 112,5)	0,084*
Длительность пребывания в стационаре, к/д, Me (Q1; Q3)	6,0 (5,0; 10,0)	9,0 (5,0; 12,0)	14,0 (10,0; 16,0)	<0,0001*
Летальность, n (%)	25 (8,1%)	27 (15,3%)	2 (7,4%)	0,038#
Примечание – # – сравнение долей; * – сравнение количественных показателей; Me (Q1; Q3) – медиана (межквартильный размах); qSOFA – Sequential Organ Failure Assessment (Quick); SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome; BISAP – Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis; ОП – острый панкреатит; АА – алкогольно-алиментарный; Б – билиарный; Т– травматический.				

Кривые выживаемости демонстрируют различия в прогнозе для пациентов с различной этиологией ОП (рисунок 6). Пациенты группы билиарного панкреатита имели в 2,3 раза выше риск летального исхода за период наблюдения в сравнении с группой алкогольно-алиментарного ОП и в 4,3 раза по сравнению с травматическим ОП. В свою очередь пациенты с алкогольно-алиментарным имели в 1,85 раза более высокий риск летального исхода по сравнению с травматическим, однако это различие не достигло статистической значимости (таблица 5).

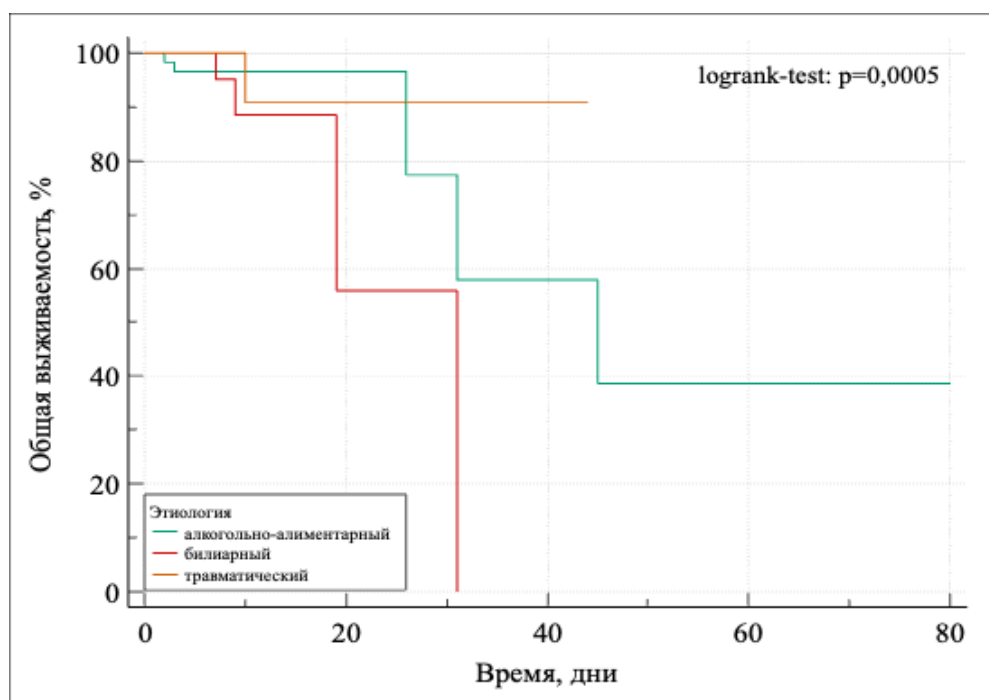


Рисунок 6 – Кривые выживаемости пациентов в исследуемых группах

Таблица 5 – Отношения рисков летального исхода в исследуемых группах

Коэффициент	ОП (АА) (n=309)	ОП (Б) (n=176)	ОП (Т) (n=27)
ОП (АА) (n=309)	-	2,3387* (ДИ95% 1,281-4,270)	0,5397 (ДИ95% 0,210-1,384)
ОП (Б) (n=176)	0,4276* (ДИ95% 0,234-0,780)	-	0,2308* (ДИ95% 0,084-0,633)
ОП (Т) (n=27)	1,8528 (ДИ95% 0,722-4,752)	4,3331* (ДИ95% 1,578-11,901)	-
Примечание – * – $p < 0,01$; ОП – острый панкреатит; АА – алкогольно-алиментарный; Б – билиарный; Т – травматический; ДИ – доверительный интервал.			

Сравнение традиционных инструментов ранней оценки риска показало, что в общей когорте наиболее устойчивые результаты продемонстрировали критерии SIRS. Площадь под ROC-кривой для них составила 0,831, тогда как для qSOFA и BISAP этот показатель был ниже - 0,775 и 0,767 соответственно (Рисунок 7). Наименее информативным при поступлении оказался уровень С-реактивного

белка, для которого AUC составила 0,693. Таким образом, уже в общей выборке клинические шкалы, отражающие системную воспалительную реакцию и органную дисфункцию, оказались полезнее, чем изолированная оценка острой фазы воспаления.

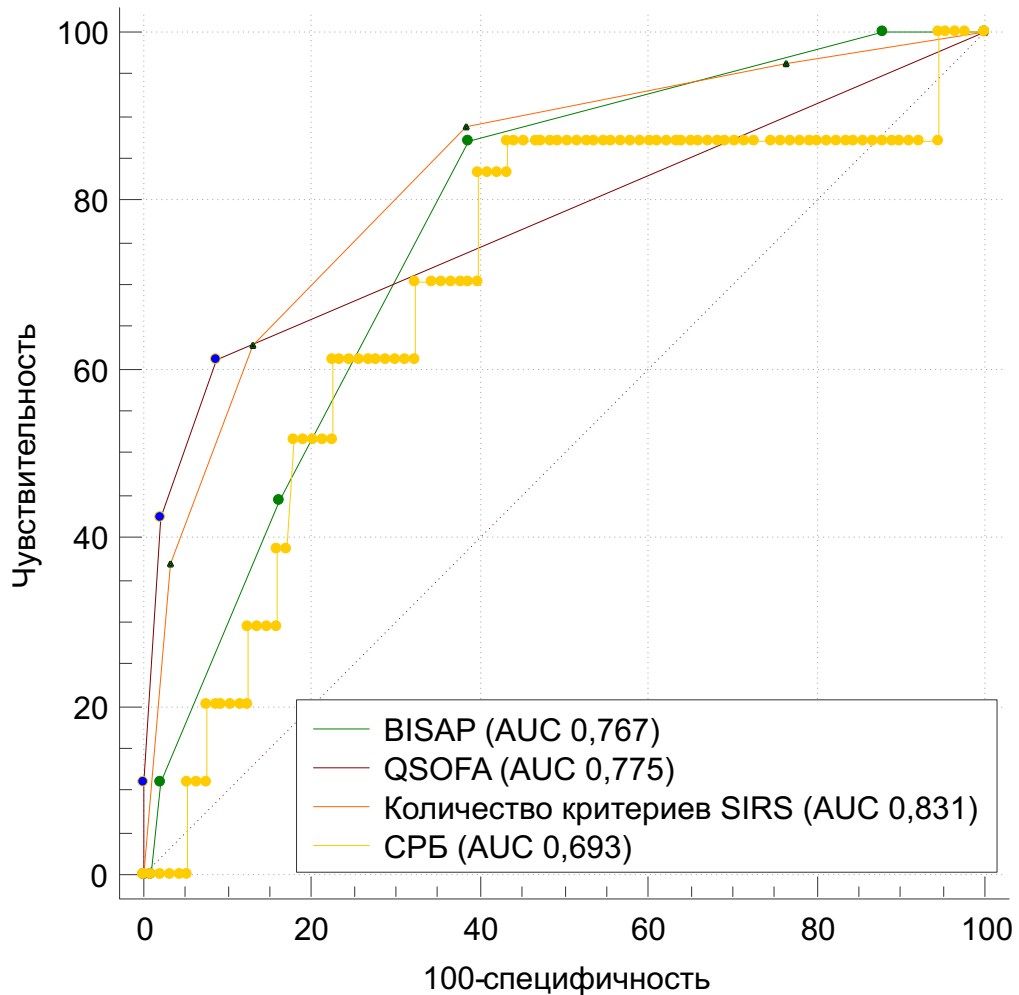


Рисунок 7 – Прогностическая ценность шкал в общей когорте по данным ROC-анализа

После разделения пациентов по этиологическим подгруппам картина стала более неоднородной. При алкогольно-алиментарном панкреатите лучшую прогностическую способность показала шкала qSOFA (AUC 0,874) (рисунок 8), при билиарном - критерии SIRS (AUC 0,857) (рисунок 9), а в группе травматического панкреатита статистически значимый результат был получен только для SIRS (AUC 0,700) (рисунок 10). Эти данные подтверждают, что

универсальный инструмент, одинаково хорошо работающий при всех этиологических вариантах, по сути, отсутствует. Прогностическая значимость инструментов была неравнозначна (таблица 6).

Таблица 6 – Попарное сравнение прогностических методов в общей когорте

Метод	qSOFA	Критерии SIRS	СРБ
BISAP	p=0,3	p=0,04	p=0,03
qSOFA	-	p=0,03	p=0,01
Критерии SIRS	-	-	p=0,0005

Примечание – BISAP – Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis; qSOFA – Sequential Organ Failure Assessment (Quick); SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome; СРБ – С-реактивный белок.

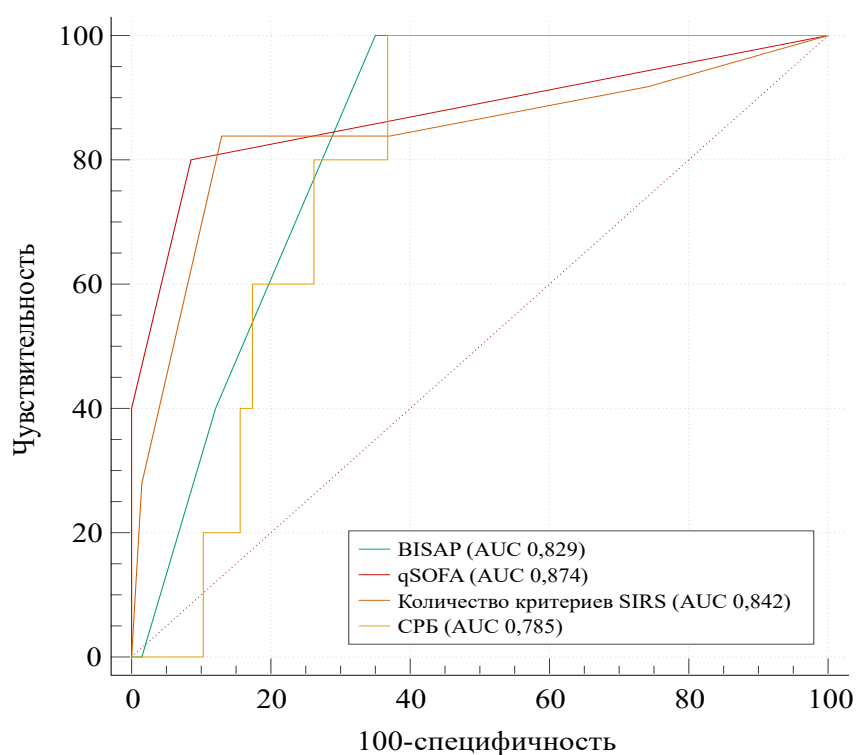


Рисунок 8 – ROC-кривые для подгруппы алкогольно-алиментарного острого панкреатита

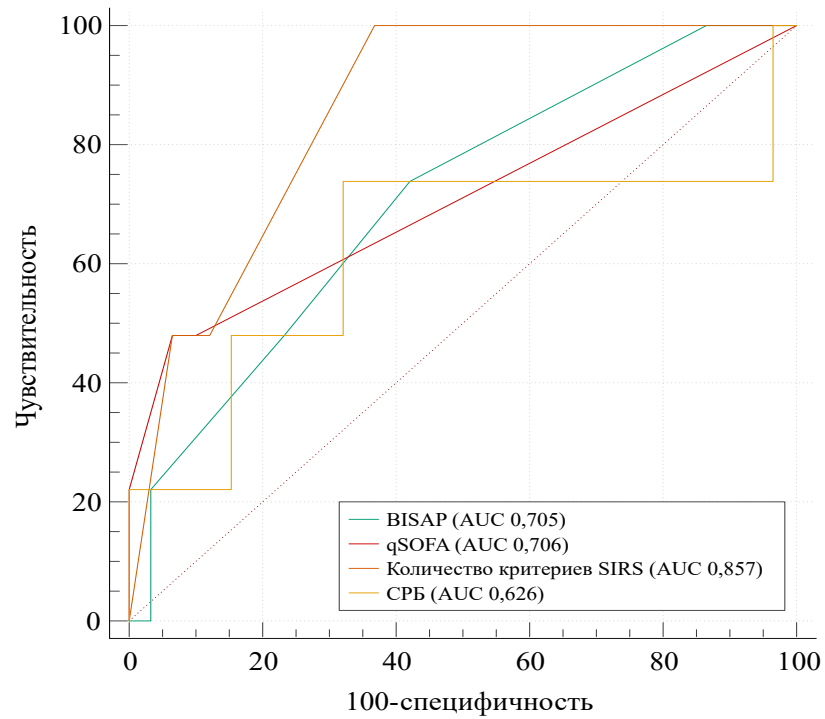


Рисунок 9 – ROC-кривые для подгруппы билиарного острого панкреатита

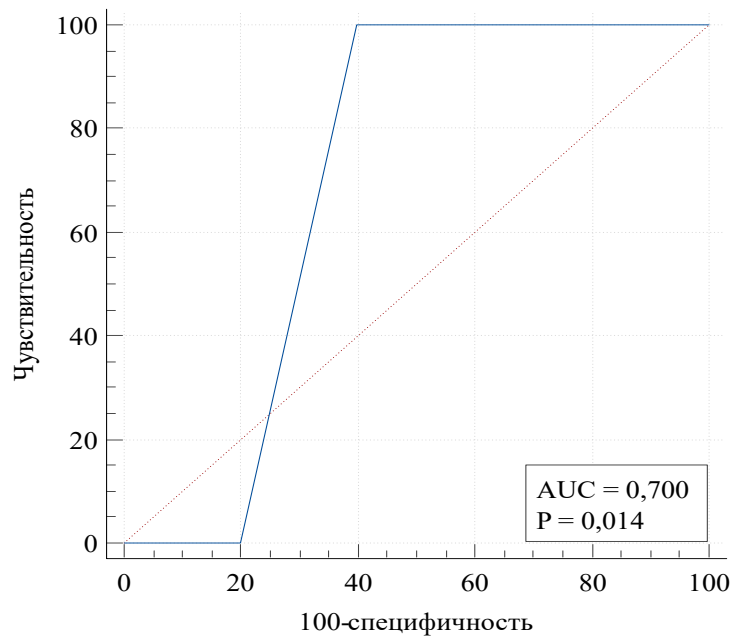


Рисунок 10 – ROC-кривая для критериев SIRS в подгруппе травматического острого панкреатита

Ретроспективный этап показал, что острый панкреатит протекает по-разному не только по тяжести, но и в зависимости от причины заболевания. Самый неблагоприятный прогноз наблюдался при билиарном панкреатите, тогда как при других вариантах течение было менее тяжёлым. При этом стало понятно, что привычные шкалы ранней оценки риска работают не одинаково хорошо: в общей группе лучше всего себя показали критерии SIRS, но в отдельных подгруппах более полезными оказывались другие инструменты. В целом этот этап подтвердил, что для точного прогноза одного универсального клинического показателя недостаточно. Различия по травматическому панкреатиту нужно трактовать осторожно из-за малого числа наблюдений.

3.2 Прогностическая роль цитокинов в оценке течения острого панкреатита: систематический обзор и мета-анализ

Первичный поиск дал 137 публикаций, ещё 34 статьи были найдены дополнительно. После скрининга названий, аннотаций и полных текстов в обзор вошли 14 исследований.

Одиннадцать работ были посвящены ИЛ-6, пять - ИЛ-8; единичные исследования оценивали ИЛ-10, ИЛ-22 и ФНО- α . Основные характеристики включённых публикаций приведены в таблице 7.

Качество включённых публикаций дополнительно оценивали с помощью инструмента QUADAS-2. Итоги этой оценки представлены на рисунках 11 и 12.

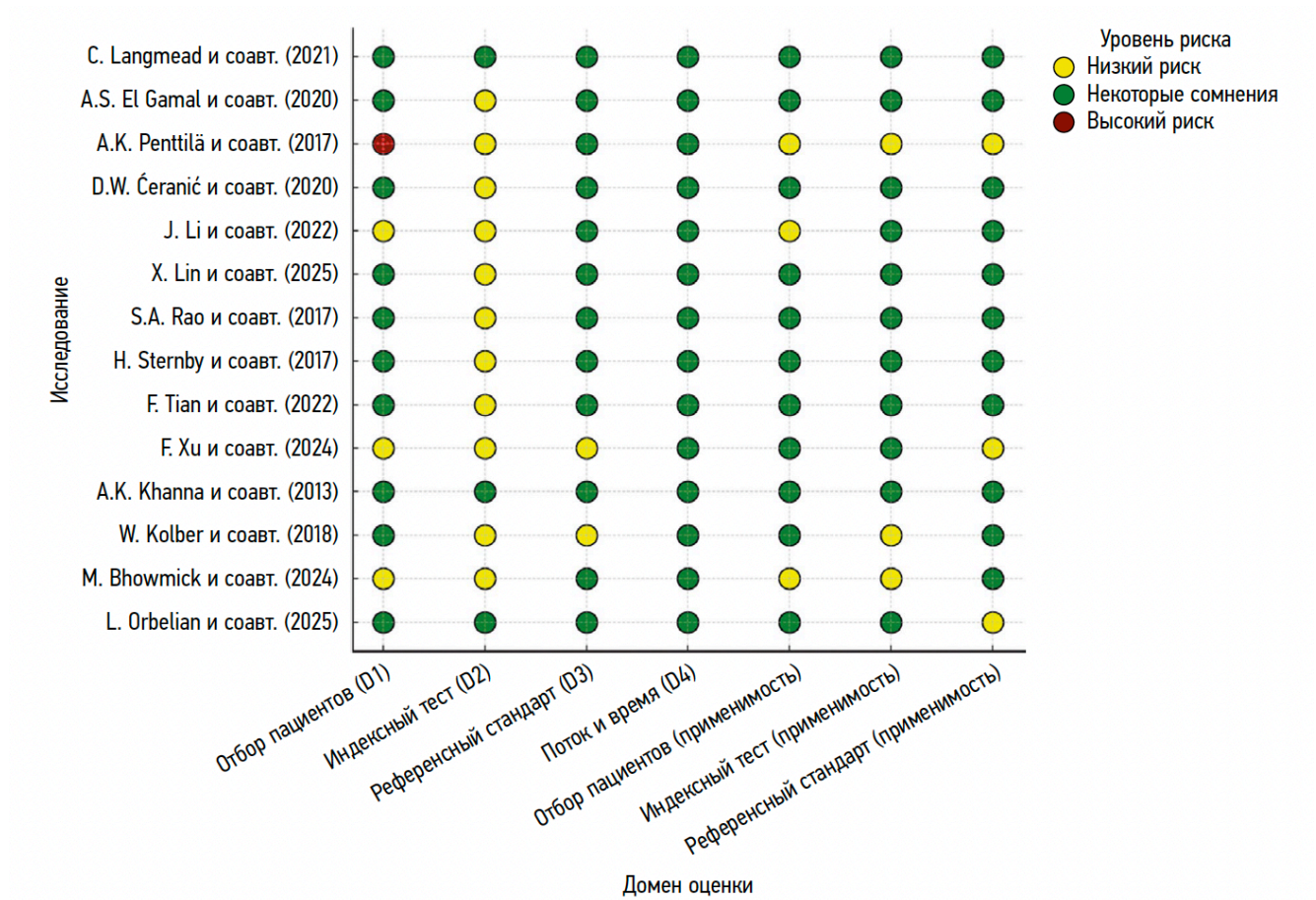


Рисунок 11 – Оценка риска систематической ошибки

Таблица 7 – Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор

Прогностический фактор	Дизайн исследования	Размер выборки	Исход	Время забора крови	AUC	Чувствительность и специфичность	Точка отсечения	Авторы
ИЛ-6	Проспективное исследование	n=95 (ТОП, n=8, СТОП, n=58, ЛОП, n=29)	Тяжесть течения	24-48ч	0,753 (95%ДИ 0,590- 0,917)	Чувствительность 57,0% Специфичность 82,0%	211 пг/мл	[59]
			Органная недостаточность		0,767 (95%ДИ 0,578- 0,956)	Чувствительность 62,0% Специфичность 88,0%	262 пг/мл	
			Летальный исход		0,781 (95%ДИ 0,610- 0,953)	Чувствительность 57,0% Специфичность 83,0%	229 пг/мл	
	Проспективное исследование	n=72 (ТОП, n=31)	Тяжесть течения	24-48ч	0,90 (95%ДИ 0,81-0,99)	Чувствительность 93,1% Специфичность 96,8%	≥50 пг/мл	[50]
			Некроз поджелудочной железы		0,86 (95%ДИ 0,77-0,94)	Чувствительность 94,1% Специфичность 72,1%		
			Летальный исход		0,80 (95%ДИ 0,69-0,91)	Чувствительность 100% Специфичность 62,7%		

Продолжение таблицы 7

Прогностический фактор	Дизайн исследования	Размер выборки	Исход	Время забора крови	AUC	Чувствительность и специфичность	Точка отсечения	Авторы
ИЛ-6	Проспективное исследование	n=96 (ТОП, n=16, ЛОП, n=80)	Тяжесть течения	24ч	0,782 (95%ДИ 0,644- 0,920)	Чувствительность 80% Специфичность 70,1%	70,05 пг/мл	[33]
			Тяжесть течения	через 48ч	0,835 (95%ДИ 0,719- 0,950)	Чувствительность 86,7% Специфичность 75,0%	35,1 пг/мл	
	Проспективное исследование	n=149 (ТОП, n=23, СТОП, n=41, ЛОП, n=85)	Тяжесть течения	24ч	0,873 (±0,04)	Чувствительность 83,0% Специфичность 82,0%	>279 пг/мл	[101]
			Тяжесть течения	48ч	0,795 (±0,05)	Чувствительность 91,0% Специфичность 62,0%	>341 пг/мл	
	Проспективное исследование	n=50 (ТОП, n=10, СТОП, n=16, ЛОП, n=24)	Тяжесть течения	24ч	0,99 (95%ДИ 0,911- 1,000)	Чувствительность 96,2% Специфичность 95,8%	>46,38 пг/мл	[29]
	Проспективное исследование	n=175 (ТОП, n=10)	Тяжесть течения	36ч	0,749 (95%ДИ 0,674- 0,825)	Чувствительность 89,0% Специфичность 54,0%	>23,6 пг/мл	[79]
	Ретроспективное исследование	n=223 (ТОП, n=60, СТОП, n=77, ЛОП, n=86)	Тяжесть течения	24ч	0,947 (95%ДИ 0,918- 0,977)	Чувствительность 76,7% Специфичность 95,7%	14,0 пг/мл	[155]

Продолжение таблицы 7

Прогностический фактор	Дизайн исследования	Размер выборки	Исход	Время забора крови	AUC	Чувствительность и специфичность	Точка отсечения	Авторы
ИЛ-6	Проспективное исследование	n=312 (ТОП, n=92, не ТОП, n=220)	Тяжесть течения	24ч	0,904 (95%ДИ 0,872- 0,936)	Чувствительность 94,6% Специфичность 78,6%	6,875 пг/мл	[52]
	Проспективное исследование	n=40 (ТОП, n=35, не ТОП, n=5)	Тяжесть течения	24ч	0,714 (±0,1)	Чувствительность 62,9% Специфичность 80,0%	≥28,90 пг/мл	[119]
	Ретроспективное исследование	n=67 (ТОП, n=35, СТОП, n=22, ЛОП, n=10)	Тяжесть течения	48ч	0,69 (0,56- 0,82)	Чувствительность 67,7% Специфичность 67,7%	≥121,1 пг/мл	[87]
	Проспективное исследование	n=98 (ТОП, n=30)	Тяжесть течения	24ч	0,749 (95% ДИ 0,620- 0,879)	Чувствительность 81% Специфичность 71%	≥70 пг/мл	[148]
ИЛ-8	Проспективное исследование	n=96 (ТОП/ СТОП, n=16, ЛОП, n=80)	Тяжесть течения	24ч	0,672 (95%ДИ 0,522- 0,822)	Чувствительность 80,0% Специфичность 61,0%	21,7 пг/мл	[33]
			Тяжесть течения	через 48ч	0,696 (95%ДИ 0,558- 0,834)	Чувствительность 73,3% Специфичность 69,7%	16,5 пг/мл	
	Проспективное когортное исследование	n=176 (ТОП, n=23, СТОП, n=32, ЛОП, n=121)	Тяжесть течения	До 5 дней от появления симптомов	0,73 (95%ДИ 0,56- 0,91)	Чувствительность 50,0% Специфичность 92,0%	≥ 120,9 пг/мл	[83]

Продолжение таблицы 7

Прогностический фактор	Дизайн исследования	Размер выборки	Исход	Время забора крови	AUC	Чувствительность и специфичность	Точка отсечения	Авторы
ИЛ-8	Кросс-секционное исследование	n=50 (ТОП, n=10, СТОП, n=16, ЛОП, n=24)	Тяжесть течения	24ч	0,973 (95%ДИ 0,882- 0,998)	Чувствительность 92,3% Специфичность 91,7%	>39,55 пг/мл	[29]
	Проспективное когортное исследование	n=133 (ТОП n=37, СТОП, n=34, ЛОП, n=62)	Тяжесть течения	24ч	0,78 (±0,07)	Чувствительность 73,0% Специфичность 75,0%	33 пг/мл	[17]
	Проспективное когортное исследование	n=80 (ТОП n=24, СТОП, ЛОП n=66)	Тяжесть течения	24ч	0,951 (±0,04)	Чувствительность 91,0% Специфичность 96,0%	40,3 пг/мл	[121]
ИЛ-10	Когортное исследование	n=312 (ТОП, n=92, не ТОП, n=220)	Тяжесть течения	24ч	0,707 (95%ДИ 0,632- 0,781)	Чувствительность 58,7% Специфичность 90,0%	1,715 пг/мл	[52]
	Проспективное исследование	n=96 (ТОП/ СТОП, n=16, ЛОП, n=80)	Тяжесть течения	24ч	0,742 (95%ДИ 0,580- 0,903)	Чувствительность 73,3% Специфичность 59,7%	5,35 пг/мл	[33]
			Тяжесть течения	через 48ч	0,705 (95%ДИ 0,543- 0,868)	Чувствительность 60,0% Специфичность 84,2%	5,45 пг/мл	

Продолжение таблицы 7

Прогностический фактор	Дизайн исследования	Размер выборки	Исход	Время забора крови	AUC	Чувствительность и специфичность	Точка отсечения	Авторы
ИЛ-22	Проспективное исследование	n=149 (ТОП, n=23, СТОП, n=41, ЛОП, n=85)	Тяжесть течения	24ч	0,803 (±0,06)	Чувствительность 87,0% Специфичность 75,0%	>122 пг/мл	[101]
			Тяжесть течения	48ч	0,754 (±0,05)	Чувствительность 91,0% Специфичность 64,0%	≤43 пг/мл	
Дельта-ИЛ-22			Тяжесть течения	24-48ч	0,857 (±0,04)	Чувствительность 83,0% Специфичность 85,0%	≤ -92 пг/мл	
ФНОα	Кросс-секционное исследование	n=50 (ТОП, n=10, СТОП, n=16, ЛОП, n=24)	Тяжесть течения	24ч	0,825 (95%ДИ 0,692-0,918)	Чувствительность 53,9% Специфичность 95,8%	>11,80 пг/мл	[29]
Примечание – ИЛ – интерлейкин; ЛОП – лёгкий острый панкреатит; СТОП – среднетяжёлый острый панкреатит; ТОП – тяжёлый острый панкреатит; ФНОα – фактор некроза опухоли α; ДИ – доверительный интервал; AUC – Area Under the Curve.								

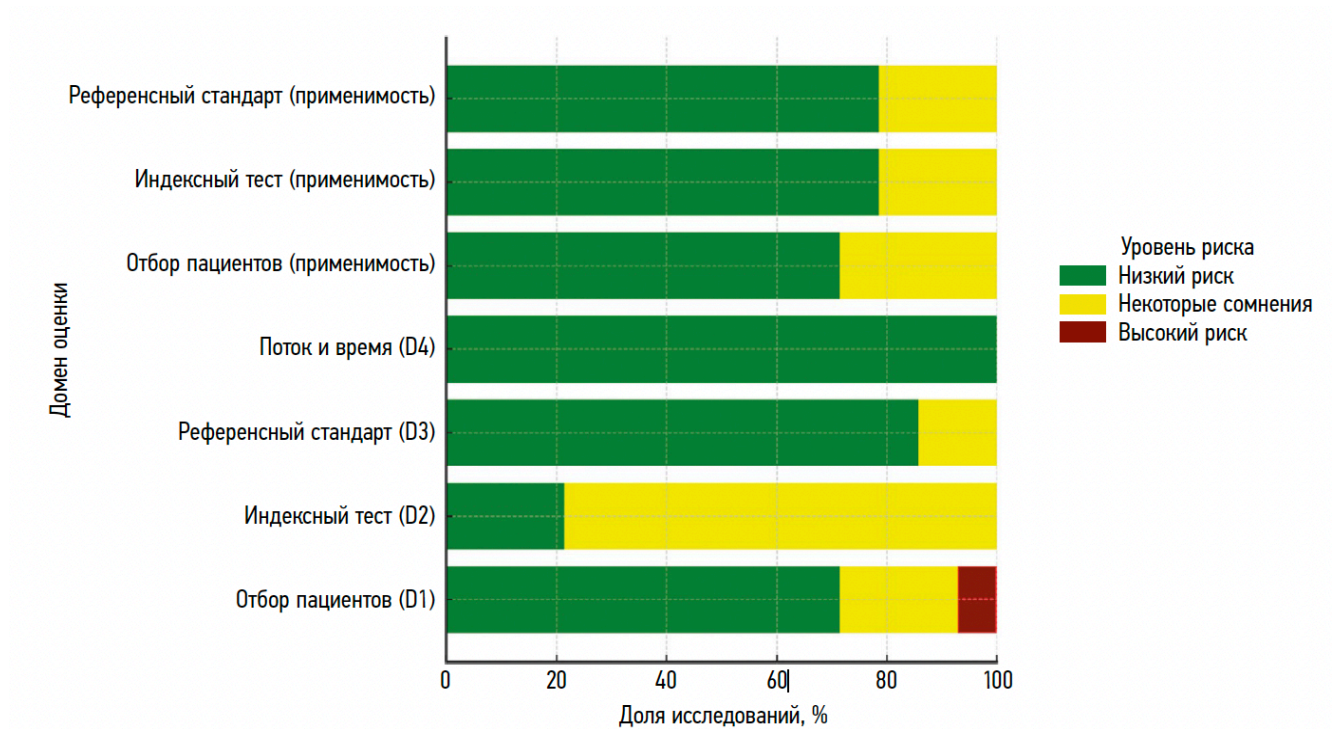


Рисунок 12 – Процентное распределение риска

В количественный анализ по ИЛ-6 вошли 11 исследований, по ИЛ-8 - 5 исследований, включавших 535 пациентов. Большинство работ оценивали цитокины в первые 24 часа от начала заболевания, однако пороговые значения заметно различались, что указывает на отсутствие единого стандарта.

В мета-анализ по ИЛ-6 вошли 11 исследований, включавших 1377 пациентов с острым панкреатитом.

Поскольку между исследованиями отмечалась выраженная вариабельность, объединённую оценку AUROC рассчитывали как по модели фиксированных, так и по модели случайных эффектов.

По фиксированной модели суммарная AUC составила 0,938 (95% ДИ 0,926–0,950), по случайной - 0,840 (95% ДИ 0,786–0,895). С учётом высокой неоднородности более надёжной следует считать оценку, полученную по случайной модели.

Гетерогенность была очень высокой: $Q=125,37$ при $df=10$, $p<0,001$; $I^2=92,0\%$. Это означает, что основная часть разброса определялась различиями между исследованиями, а не случайной ошибкой.

На рисунке 13 показан лесовидный график с индивидуальными значениями AUC и 95% ДИ, а также суммарными оценками по обеим моделям.

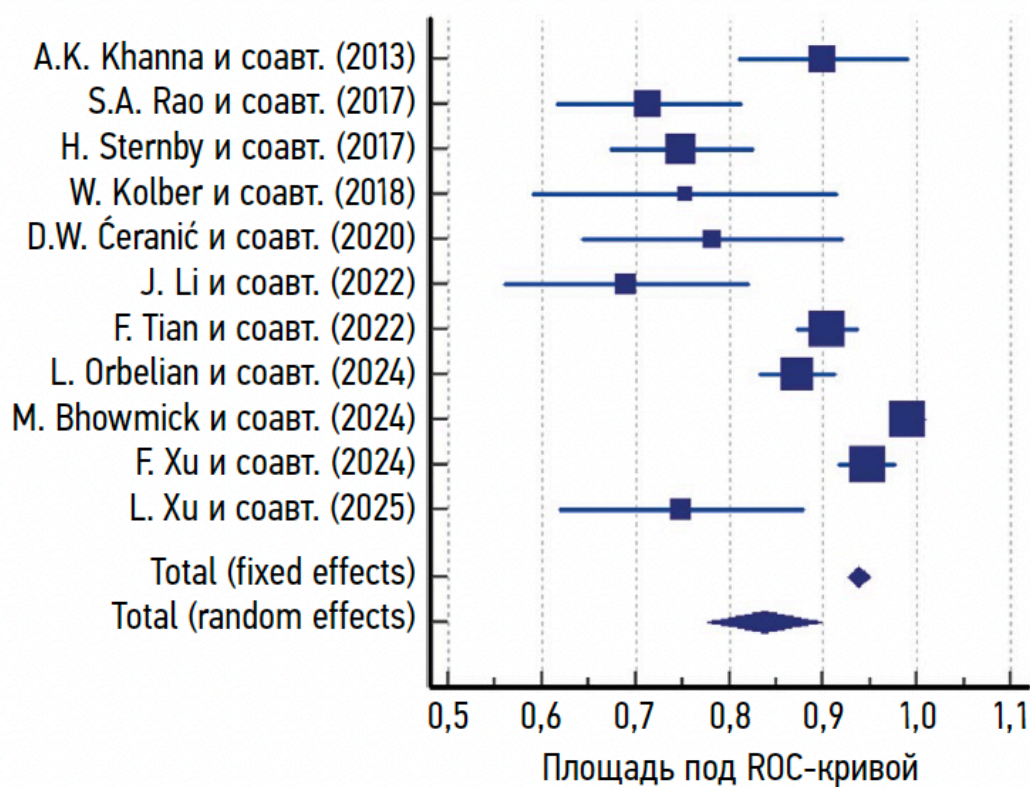


Рисунок 13 – Лесовидный график, представляющий AUROC для ИЛ-6

Тесты Эггера и Бегга указывали на возможное публикационное смещение, поэтому итоговую AUC следует интерпретировать с осторожностью. Тем не менее даже с учётом этой оговорки ИЛ-6 сохранял хорошую прогностическую ценность, а различие между фиксированной и случайной моделями в значительной степени объяснялось влиянием отдельных работ с очень высокими значениями AUC.

Для поиска возможных источников гетерогенности была выполнена мета-регрессия с включением среднего возраста пациентов, доли тяжёлых форм, времени забора крови, порогового уровня ИЛ-6, года публикации, размера выборки и дизайна исследования.

Ни один из включённых модераторов не показал статистически значимой связи с величиной AUC (все $p > 0,05$), что указывает на наличие иных, неучтённых источников межисследовательской вариабельности (таблица 8).

Таблица 8 – Мета-регрессия исследований по оценке прогностической ценности ИЛ-6

Ковариат (модератор)	Коэфф. β	95% ДИ β	p-значение
Средний возраст	-0,0026	(-0,0092, +0,0039)	0,45
% тяжёлых форм	-0,0015	(-0,0043, +0,0014)	0,34
Время забора крови	-0,0029	(-0,0098, +0,0041)	0,44
Порог ИЛ-6 (пг/мл)	-0,00018	(-0,0009, +0,0006)	0,65
Год исследования (год публикации)	0,0092	(-0,0073, +0,0258)	0,3
Размер выборки	0,00036	(-0,0004, +0,0011)	0,36
Дизайн (проспективное или ретроспективное)	-0,0099	(-0,1768, +0,1570)	0,91
Примечание – ИЛ – интерлейкин; ДИ – доверительный интервал.			

Для объединённой оценки чувствительности и специфичности была построена HSROC-кривая по 11 исследованиям (рисунок 14). Площадь под ней составила 0,697, что соответствует умеренной обобщённой диагностической точности ИЛ-6; оптимальная точка по индексу Юдена соответствовала чувствительности 80,9% и специфичности 54,5%.

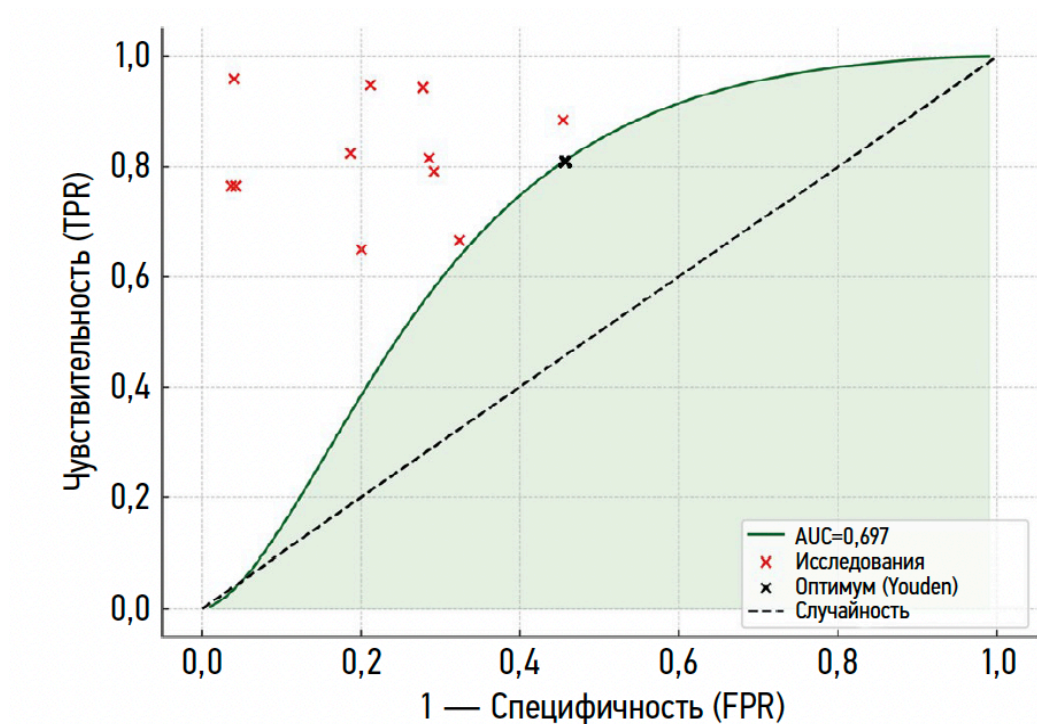


Рисунок 14 – Иерархическая обобщённая ROC-кривая (HSROC) для ИЛ-6 в прогнозе тяжёлого острого панкреатита

Leave-one-out анализ показал устойчивость результата: при последовательном исключении отдельных исследований суммарная AUC менялась в пределах от 0,823 до 0,855. Таким образом, ни одна работа не оказывала решающего влияния на общий вывод.

Подгрупповой анализ показал, что при пороге ИЛ-6 ≥ 100 пг/мл ($n=6$) объединённая AUC составила 0,852 (95% ДИ 0,814–0,889), а гетерогенность снизилась до $I^2=76,5\%$. Для этой подгруппы HSROC-кривая дала AUC 0,621 при чувствительности 83,2% и специфичности 43,6% (рисунок 15).

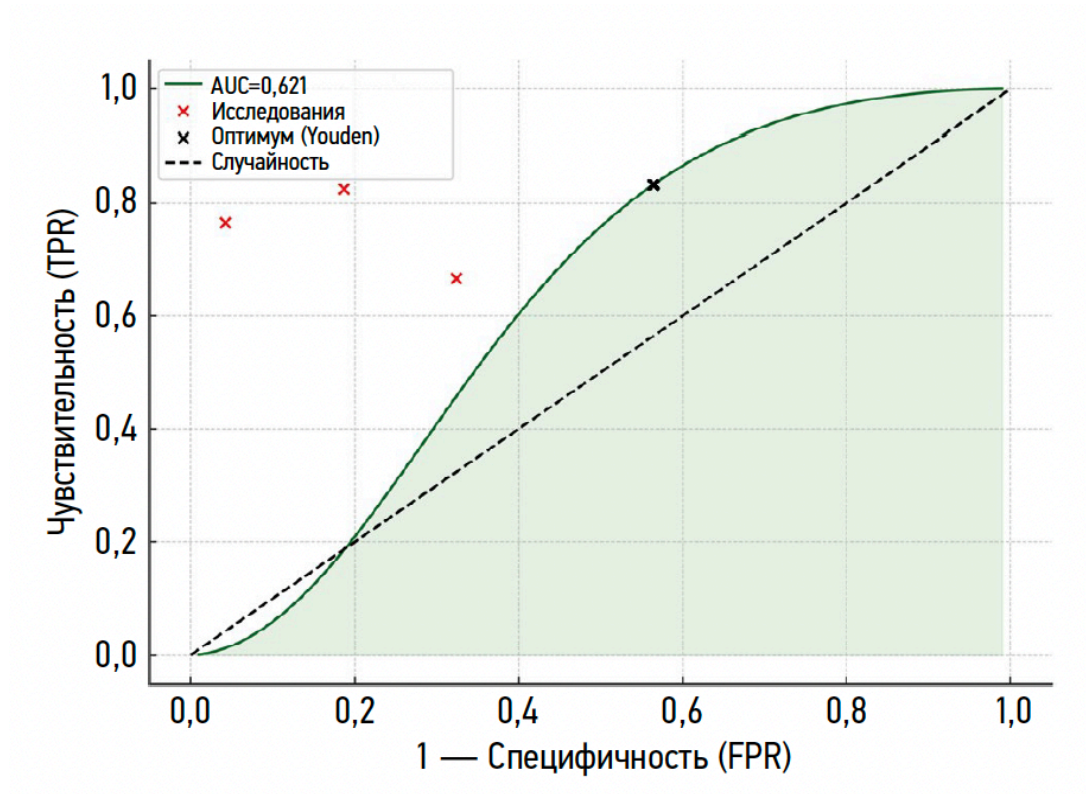


Рисунок 15 – Иерархическая обобщённая ROC-кривая (HSROC) для ИЛ-6 в прогнозе тяжёлого острого панкреатита для исследования с точкой отсечения ≥ 100 пг/мл

В мета-анализ по ИЛ-8 вошли пять исследований, в которых оценивали прогностическую ценность этого цитокина в отношении тяжёлого острого панкреатита.

Суммарная AUC по фиксированной модели составила 0,917 (95% ДИ 0,875–0,959), по случайной - 0,843 (95% ДИ 0,734–0,951). Гетерогенность также была высокой: $Q=20,79$ при $df=4$, $p=0,0003$; $I^2=80,76\%$ (рисунок 16).

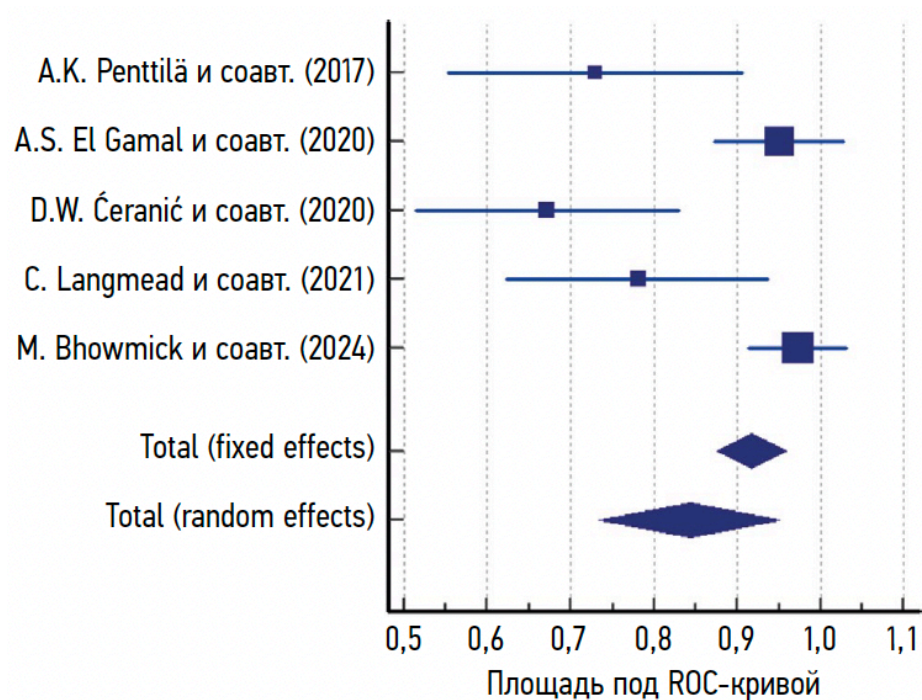


Рисунок 16 – Лесовидный график, представляющий AUROC для ИЛ-8

Для ИЛ-8 была выполнена мета-регрессия с учётом среднего возраста, доли тяжёлых форм, времени забора крови, порогового значения, года публикации и размера выборки. Ни один из этих факторов не показал значимого влияния на величину AUROC (таблица 9).

Таблица 9 – Мета-регрессия исследований по оценке прогностической ценности ИЛ-8

Ковариат	Коэффициент	95% ДИ	p
Константа	0,672	0,186-1,158	0,03
Средний возраст	-0,001	-0,007-0,005	0,755
% тяжёлых форм	0,05	-0,358-0,458	0,818
Время забора	0,005	-0,009-0,019	0,467
Порог ИЛ-8	0	-0,000-0,000	0,883
Год публикации	0,002	0,000-0,004	0,215
Размер выборки	0	0,000-0,000	0,954
Примечание – ИЛ – интерлейкин; ДИ – доверительный интервал.			

HSROC-кривая для ИЛ-8 показала высокую чувствительность при заметно менее стабильной специфичности. Площадь под кривой составила 0,595, что указывает на умеренную, ближе к низкой, обобщённую диагностическую точность; оптимальная точка соответствовала чувствительности 87,7% и специфичности около 39,6% (рисунок 17).

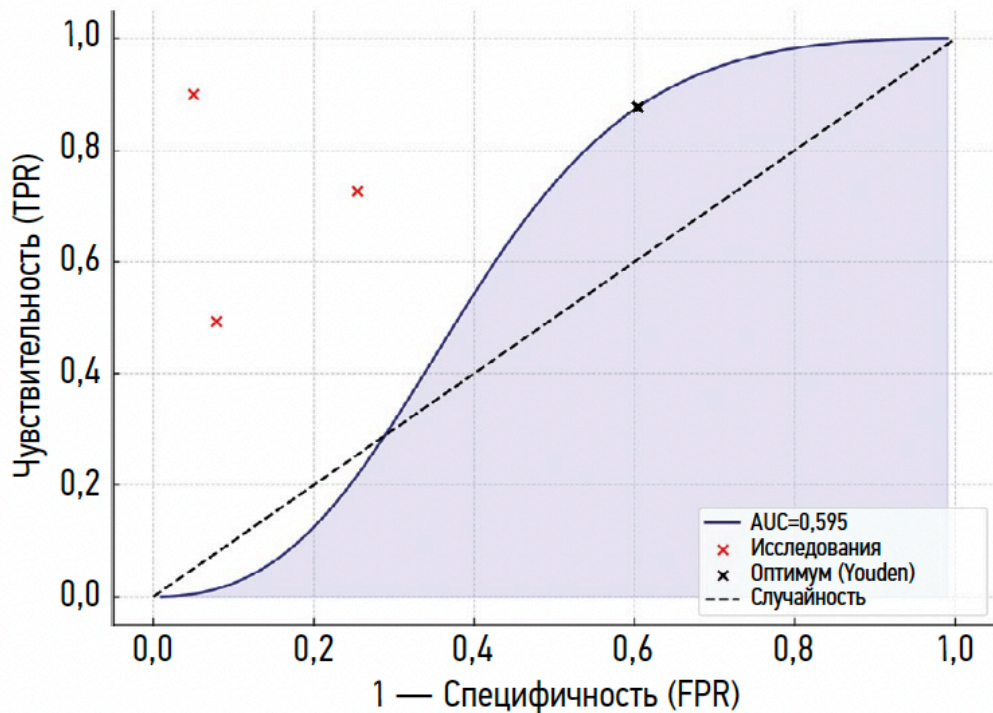


Рисунок 17 – Иерархическая обобщённая ROC-кривая (HSROC) для ИЛ-8 в прогнозе тяжёлого острого панкреатита

Leave-one-out анализ показал, что суммарный AUROC менялся от 0,858 до 0,936, а I^2 сохранялся в пределах 71,9–84,9%. Наибольший вклад в вариабельность вносили исследования Ćeranić и Bhowmick.

При стратификации по медианному порогу ИЛ-8 (39,55 пг/мл) оказалось, что при значениях ниже этого уровня объединённый AUROC составил 0,726 (95% ДИ 0,615–0,837), тогда как при пороге $\geq 39,55$ пг/мл он возрастал до 0,949 (95% ДИ 0,904–0,995).

Следовательно, более высокие пороговые значения ИЛ-8 обеспечивали не только лучшую прогностическую точность, но и несколько меньшую неоднородность результатов (рисунок 18).

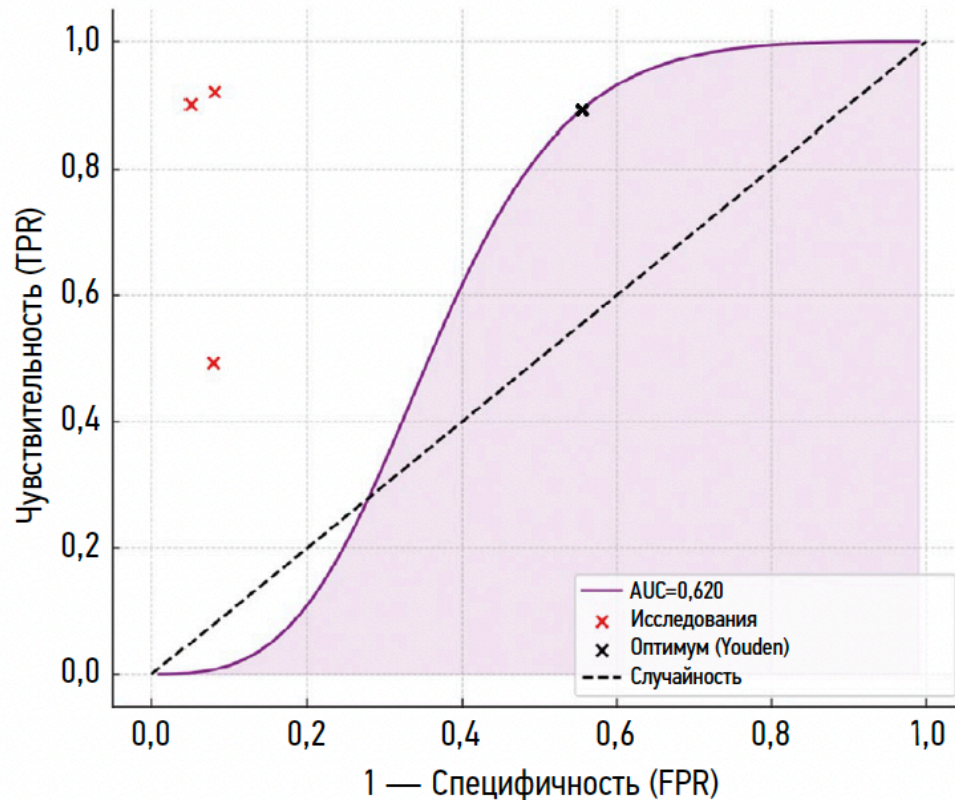


Рисунок 18 – Иерархическая обобщённая ROC-кривая (HSROC) для ИЛ-8 в прогнозе тяжёлого острого панкреатита для исследований с точкой отсечения $\geq 39,55$ нг/мл

Помимо ИЛ-6 и ИЛ-8, в обзор вошли единичные исследования, посвящённые другим цитокинам. Так, ФНО- α в первые сутки заболевания продемонстрировал умеренную диагностическую точность (AUC около 0,83) и высокую специфичность, но низкую чувствительность, что ограничивает его самостоятельную клиническую ценность.

Интерлейкин-10 оценивали в двух работах. В обеих ранний ИЛ-10 показывал умеренную точность прогноза тяжёлого течения (AUC около 0,71–0,74), причём более высокие значения были связаны с относительно благоприятным течением, а к 48-му часу информативность маркера снижалась.

Интерлейкин-22 изучался в одной проспективной работе. Сам по себе ранний уровень ИЛ-22 обладал умеренно высокой прогностической ценностью, однако наибольшую информативность показала его динамика: выраженное

снижение концентрации за первые 48 часов оказалось более точным индикатором тяжёлого течения, чем разовое измерение.

Для ИЛ-18 и ряда других цитокинов данные пока ограничены и не позволяют выполнить сопоставимый количественный анализ. Они представляют интерес с патогенетической точки зрения, однако доказательная база для их практического использования остаётся недостаточной.

В целом именно ИЛ-6 и ИЛ-8 остаются наиболее изученными цитокиновыми маркерами при остром панкреатите. Для остальных показателей имеющихся данных пока недостаточно, чтобы рекомендовать их к широкому внедрению в клиническую практику.

Систематический обзор и мета-анализ подтвердили, что среди изученных цитокинов наибольший интерес для раннего прогноза представляет ИЛ-6. Для ИЛ-8 также была показана прогностическая значимость, хотя результаты разных исследований оказались менее однородными. Что касается ИЛ-10, ИЛ-22 и ФНО- α , данные по ним пока ограничены, но в целом направление выглядит перспективным. Таким образом, результаты мета-анализа поддерживают идею о том, что цитокиновые маркеры могут существенно дополнить клиническую оценку тяжести острого панкреатита.

3.3 Роль воспалительных и гемостазиологических маркеров в прогнозировании тяжёлого острого панкреатита: проспективное когортное исследование

В проспективную когорту были включены 149 пациентов: у 85 (57%) заболевание протекало в лёгкой форме, у 41 (27,5%) в среднетяжёлой, у 23 (15,5%) - в тяжёлой.

Общая летальность составила 8% (12 смертей, все – в группе тяжёлого панкреатита, что в конечном итоге составило 52% в данной группе). Между подгруппами по этиологии статистически значимых различий обнаружено не

было; во всех группах, а также в совокупности, преобладала билиарная этиология заболевания. Изучаемые подгруппы также не различались по возрасту и по уровню лабораторных маркеров, таких как прокальцитонин, С-реактивный белок (CRP) и количество лейкоцитов. Статистически значимые различия были выявлены по шкалам SOFA и BISAP: у пациентов с лёгким панкреатитом баллы по этим шкалам при поступлении были ниже, чем в других группах; однако между пациентами с умеренным и тяжёлым панкреатитом различий не обнаружено (таблица 10).

Таблица 10 – Характеристики исследуемой группы

Параметр	ЛОП (n=85)	СТОП (n=41)	ТОП (n=23)	p
Этиология				
Билиарный, (n)	38	18	10	0,99
Алкогольный, (n)	25	10	8	0,67
Другой, (n)	22	13	5	0,68
Пол, мужчины (n)	48	22	10	0,54
Возраст, лет, Ме (Q1; Q3)	46 (43; 50)	48 (41; 54)	47 (38; 57)	0,71
SOFA, баллы, Ме (Q1; Q3)	1 (1; 1)	2 (2; 3)*	2 (2; 3)*	p<0,0001
BISAP, баллы, Ме (Q1; Q3)	1 (1; 1)	2 (1; 2,25)*	2 (2; 3)*	p<0,0001
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1; Q3)	80 (70; 94)	88 (75; 94)	100 (63; 113)	0,1
Прокальцитонин, мкг/л, Ме (Q1; Q3)	1,2 (0,8; 1,5)	1,1 (1,0; 1,9)	1,2 (1; 1,9)	0,45
Часы после развития симптомов, Ме (Q1; Q3)	14 (6; 21)	15 (6; 22)	14 (5; 21)	0,43
Летальность, n	0	0	12	p<0,0001
Примечание – * - p<0,05 по сравнению с ЛОП; Ме (Q1; Q3) – медиана (межквартильный размах); ЛОП – лёгкий острый панкреатит; СТОП – среднетяжёлый острый панкреатит; ТОП – тяжёлый острый панкреатит; BISAP – Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment.				

Сопоставление подгрупп показало, что уже в первые двое суток течение заболевания сопровождается различными сдвигами как в цитокиновом профиле, так и в системе гемостаза (таблица 11).

Таблица 11 – Сравнение уровней интерлейкинов у пациентов с различной тяжестью заболевания

Параметр	ЛОП Me (Q1; Q3)	СТОП Me (Q1; Q3)	ТОП Me (Q1; Q3)	p
ИЛ-6 (24ч), пг/мл	185 (141; 235)#	214 (137; 275)#	347 (306; 455)	p<0,0001
ИЛ-6 (48ч), пг/мл	312 (233; 359)#	342 (211; 456)#	434 (361; 575)	p<0,0001
ΔИЛ-6, пг/мл	108 (43; 211)	114 (13; 250)	108 (47; 225)	0,91
ΔИЛ-6/ИЛ-6 (24ч)	0,53 (0,34; 0,80)	0,55 (0,03; 1,18)	0,27 (0,11; 0,63)	0,05
ИЛ-22 (24ч), пг/мл	100 (68; 123)#\$	117 (109; 128)#*	140 (125; 164)*\$	p<0,0001
ИЛ-22 (48ч), пг/мл	50 (27; 94)#	87 (39; 97)#	23 (19; 33)	p=0,0001
ΔИЛ-22, пг/мл	-34 (-74; (-2))#	-30 (-54; (-16))#	-108 (-140; (-94))	p<0,0001
ΔИЛ-22/ИЛ-22 (24ч)	0,39 (0,02; 0,71)#	0,28 (0,12; 0,49)#	0,80 (0,69; 0,88)	p<0,0001
Примечание – # – p<0,05 по сравнению с ТОП; \$ – p<0,05 по сравнению с СТОП; * – p<0,05 по сравнению с ЛОП; Me (Q1; Q3) – медиана (межквартильный размах); ЛОП – лёгкий острый панкреатит; СТОП – среднетяжёлый острый панкреатит; ТОП – тяжёлый острый панкреатит.				

Наиболее показательной оказалась динамика интерлейкина-6. Во всех подгруппах его уровень возрастал в течение первых 48 часов, однако у больных с тяжёлым панкреатитом концентрации были максимальными уже на первом измерении и оставались выше, чем при более благоприятном течении. У пациентов с тяжёлым вариантом медиана ИЛ-6 увеличивалась с 347 до 434 пг/мл; при среднетяжёлом течении - с 214 до 342 пг/мл; при лёгком - с 185 до 312 пг/мл (рисунок 19). Динамика ИЛ-22 была противоположной: во всех группах показатель снижался, но при тяжёлом панкреатите падение было наиболее выраженным (рисунок 20).

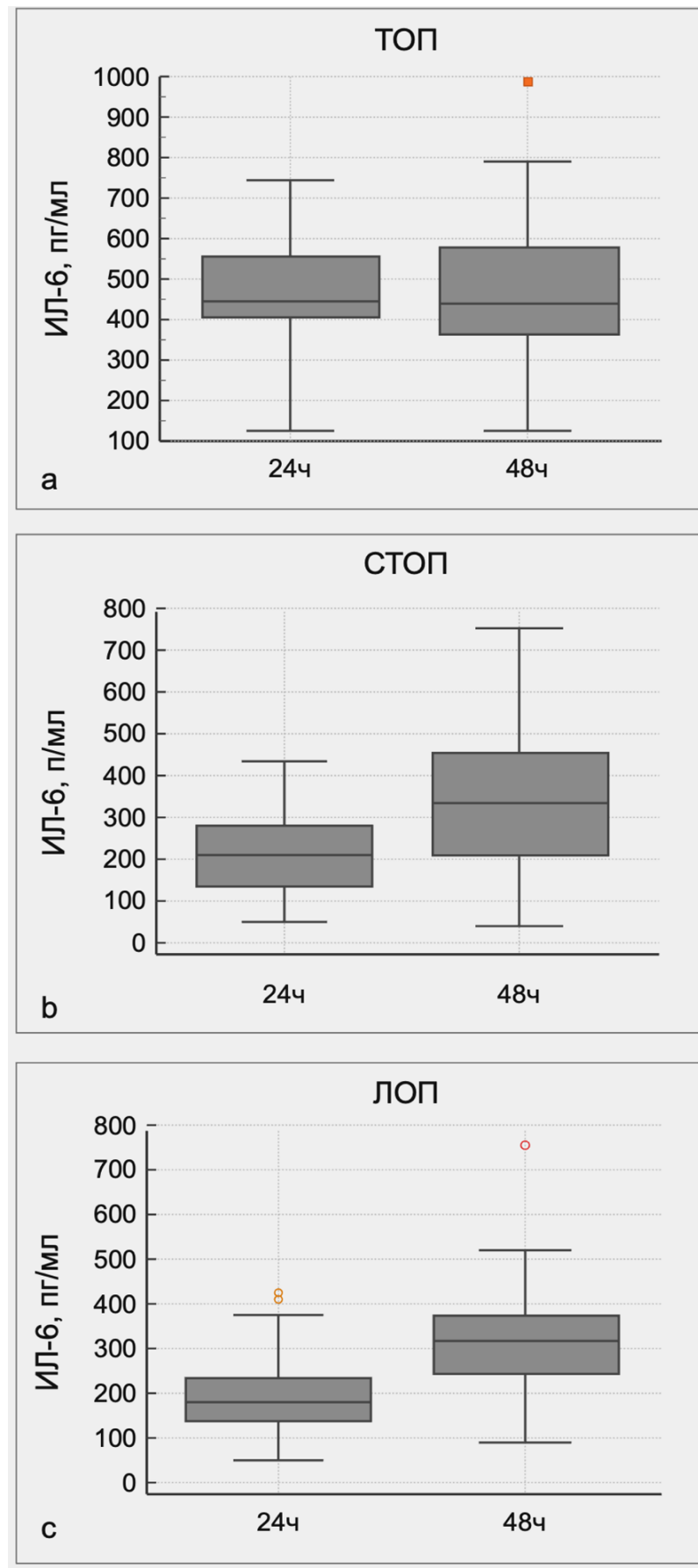


Рисунок 19 – Динамика уровня ИЛ-6 в первые 48 часов заболевания

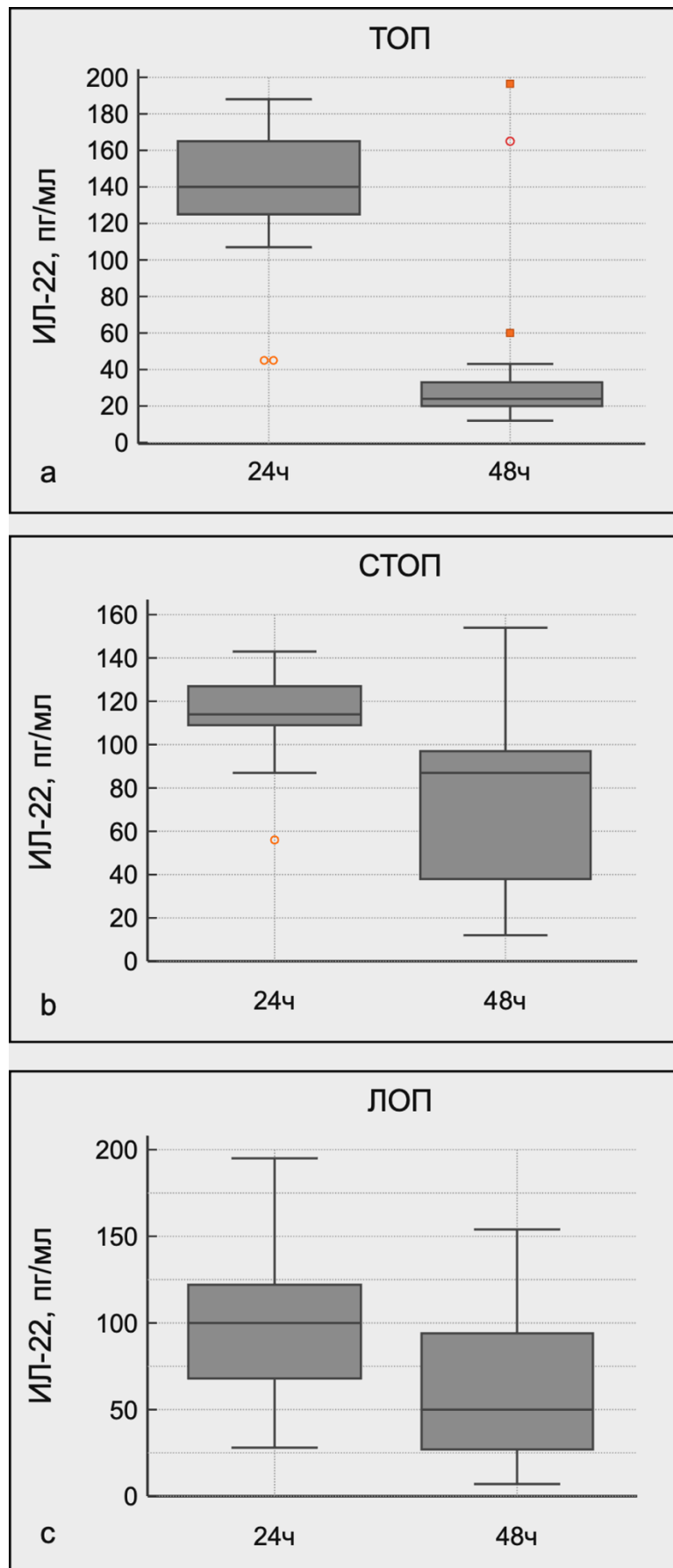


Рисунок 20 – Динамика уровня ИЛ-22 в первые 48 часов заболевания

Анализ гемостаза также выявил признаки гиперкоагуляционного сдвига у пациентов с тяжёлым панкреатитом. Наиболее заметные различия касались К-времени, R-времени, максимальной амплитуды, уровня фибриногена и количества тромбоцитов (таблица 12).

Таблица 12 – Параметры системы гемостаза в зависимости от тяжести острого панкреатита

Параметр	ЛОП Ме (Q1; Q3)	СТОП Ме (Q1; Q3)	ТОП Ме (Q1; Q3)	p
R, мин	7,7 (7,2; 9,8)	9,8 (8,7;13,0)*	9,3 (9,0; 11,2)*	p<0,0001
K, мин	1,8 (1,5; 1,8)#	2,0 (1,3; 2,7)#	1,0 (0,9; 1,2)	p<0,0001
α -угол, °	68 (67; 75)	71 (69; 74)	68 (64; 71)	0,08
Максимальная амплитуда, мм	67 (65; 68)#	58 (55; 68)#	78 (73; 80)	<0,0001
Lys30, %	3,3 (2,4; 4,2)	3,4 (3,2; 4,7)	3,7 (3,2; 4,0)	0,57
Фибриноген, г/л	5,0 (4,3; 5,6)	6,0 (4,8; 7,5)*	6,4 (4,0; 7,0)*	0,0001
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	221 (191; 233)	165 (123; 217)	135 (124; 249)	0,003
D-димер, мкг/мл	3,6 (3,1; 4,2)	3,4 (2,9; 4,0)	3,8 (3,3; 4,2)	0,21
АЧТВ, мин	38,3 (32,5; 44,3)	39,4 (33,8; 43,1)	41,6 (33,1; 45,3)	0,42
ПТВ, мин	12,1 (11,3; 13,7)	12,3 (11,7; 13,9)	12,4 (11,6; 13,8)	0,65
Примечание – # – p<0,05 сравнение с ТОП; * – p<0,05 сравнение с СТОП; Ме (Q1; Q3) – медиана (межквартильный размах); ЛОП – лёгкий острый панкреатит; СТОП – среднетяжёлый острый панкреатит; ТОП – тяжёлый острый панкреатит; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТВ – протромбиновое время; Lys30 – индекс лизиса через 30 мин; R – время реакции; K – время образования сгустка; МА – максимальная амплитуда.				

На этом фоне наиболее перспективными предикторами оказались ИЛ-6 через 24 часа, ИЛ-22 при первом измерении, дельта ИЛ-22, К-время и балльная оценка BISAP.

Для всех этих параметров площадь под ROC-кривой превышала 0,8, что указывало на хорошую диагностическую точность (таблица 13).

Таблица 13 – Параметры гемостаза и прогностическая ценность отдельных показателей

Параметр	AUC	CO	p	Точка отсечения	Ч, %	С, %
ИЛ-6 (24ч), пг/мл	0,873	0,04	<0,0001	>279	83	82
ИЛ-6 (48ч), пг/мл	0,795	0,05	<0,0001	>341	91	62
ИЛ-22 (24ч), пг/мл	0,803	0,06	<0,0001	>122	87	75
ИЛ-22 (48ч), пг/мл	0,754	0,05	<0,0001	≤43	91	64
Δ ИЛ-6, пг/мл	0,527	0,07	0,71	≤52	39	76
Δ ИЛ-22, пг/мл	0,857	0,04	<0,0001	≤-92	83	85
Δ ИЛ-6/ИЛ-6 24ч	0,655	0,05	0,013	≤0,31	57	75
Δ ИЛ-22/ИЛ-22 24ч	0,800	0,04	<0,0001	>0,65	83	76
α-угол, °	0,650	0,07	0,03	≤66	39	90
Фибриноген, г/л	0,622	0,08	0,114	>6,3	56	83
К, мин	0,809	0,06	<0,0001	≤1,2	78	92
МА, мм	0,790	0,05	<0,0001	>70	70	89
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	0,548	0,07	0,51	≤198	70	64
R, мин	0,676	0,06	0,003	>8,9	78	60
BISAP, баллы	0,816	0,04	<0,0001	>1	91	62
SOFA, баллы	0,695	0,05	<0,0001	>1	74	68
Примечание – ИЛ – интерлейкин; К – время образования сгустка; МА – максимальная амплитуда; R – время реакции; CO – стандартное отклонение; Ч – чувствительность; С – специфичность; AUC – Area Under the Curve; BISAP – Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis; qSOFA – Sequential Organ Failure Assessment (Quick).						

Рисунки 21 и 22 представляют графическое изображение ROC-кривых указанных параметров.

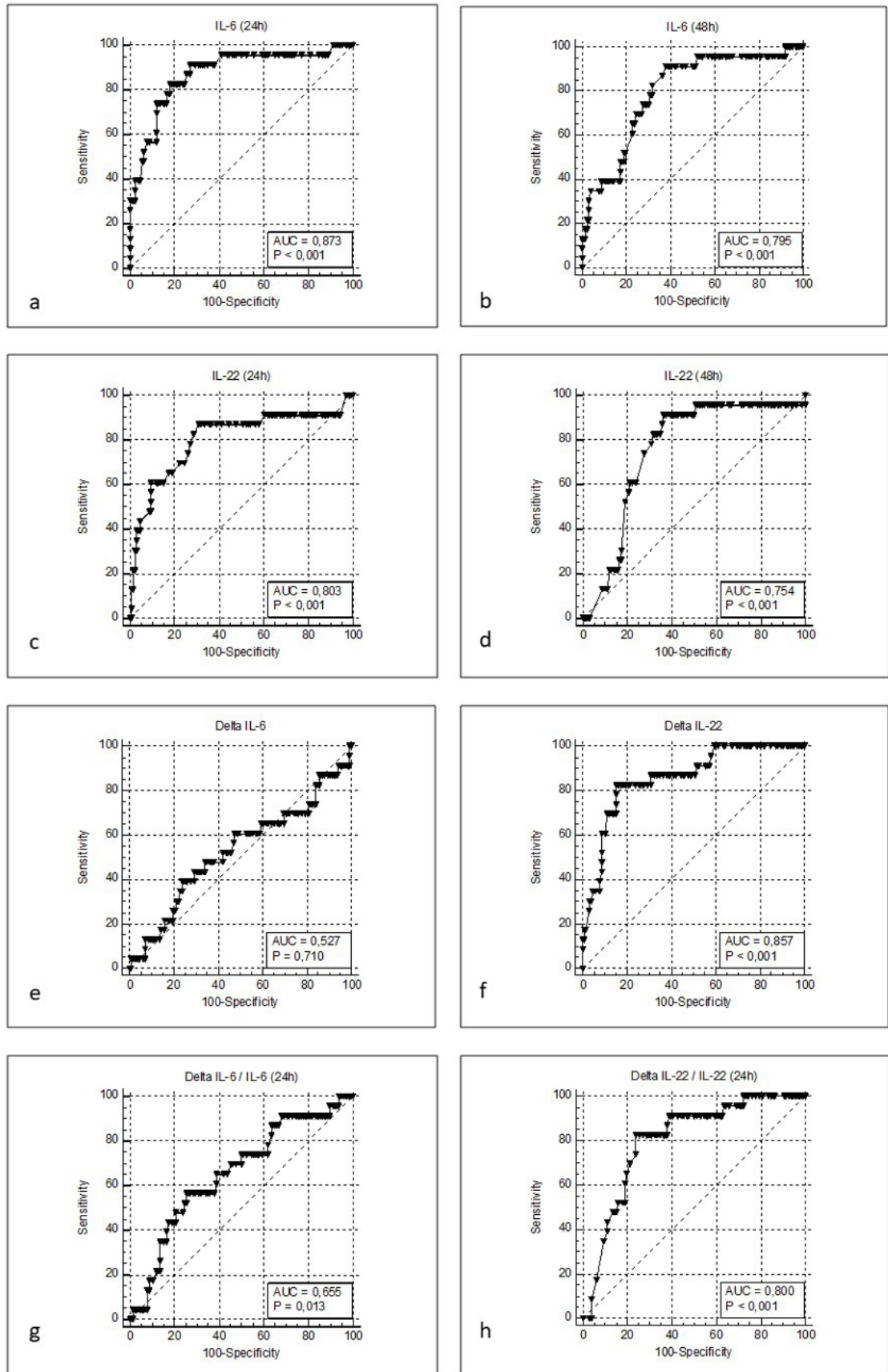


Рисунок 21 – ROC-кривые для уровня интерлейкинов

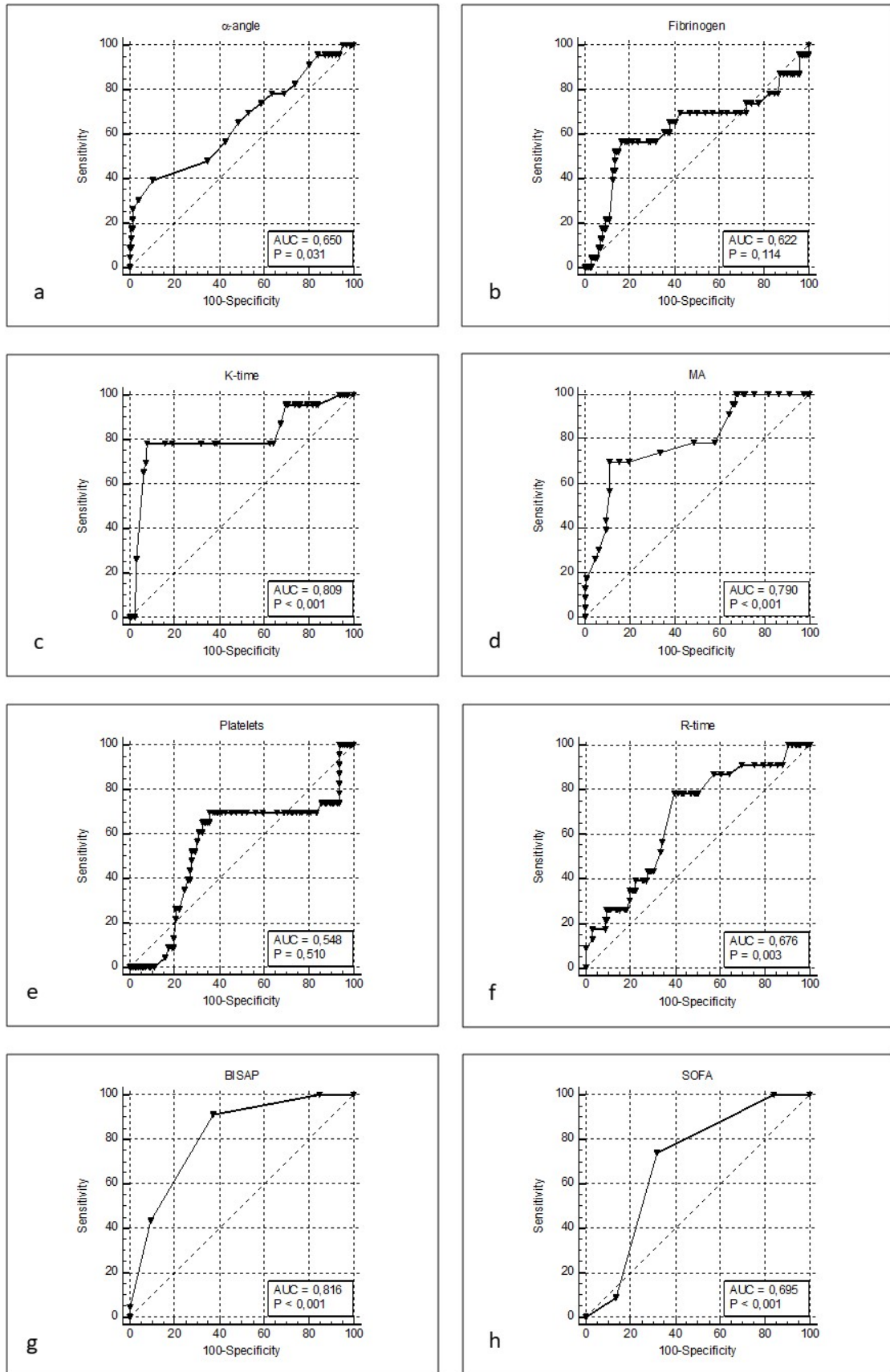


Рисунок 22 – ROC-кривые для параметров гемостаза и изучаемых шкал

После включения наиболее значимых переменных в многофакторную модель были получены четыре независимых предиктора тяжёлого течения: значение BISAP, уровень ИЛ-6 через 24 часа, изменение ИЛ-22 за первые 48 часов и К-время тромбоэластографии (таблица 14). В таблице 15 представлены отношения шансов для каждой переменной.

Таблица 14 – Уравнение логистической регрессии

Переменная	Коэффициент	СО	Статистика Вальда	р
BISAP	2,73091	0,96	8,004	0,0047
ИЛ-6 (24ч)	0,021563	0,007	7,8930	0,0050
ΔИЛ-22	-0,037377	0,014606	6,5490	0,0105
К-время	-2,93711	1,00369	8,5633	0,0034
Константа	-11,64892	3,98850	8,5301	0,0035
Примечание – ИЛ – интерлейкин; СО – стандартное отклонение; BISAP – Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis.				

Таблица 15 – Отношение шансов для выявленных предикторов

Переменная	ОШ	95% ДИ
BISAP	15,3	2,3 - 101,8
ИЛ-6 (24ч)	1,02	1,01 - 1,03
ΔИЛ-22	0,96	0,93 - 0,99
К-время	0,05	0,001 - 0,380
Примечание – ИЛ – интерлейкин; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; BISAP – Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis.		

Комбинированная модель показала высокую дискриминационную способность: AUC составила 0,948 (рисунок 23). При пороге логита выше -1,618 чувствительность достигала 100%, а специфичность - 80%, что делало модель пригодной для ранней клинической стратификации риска.

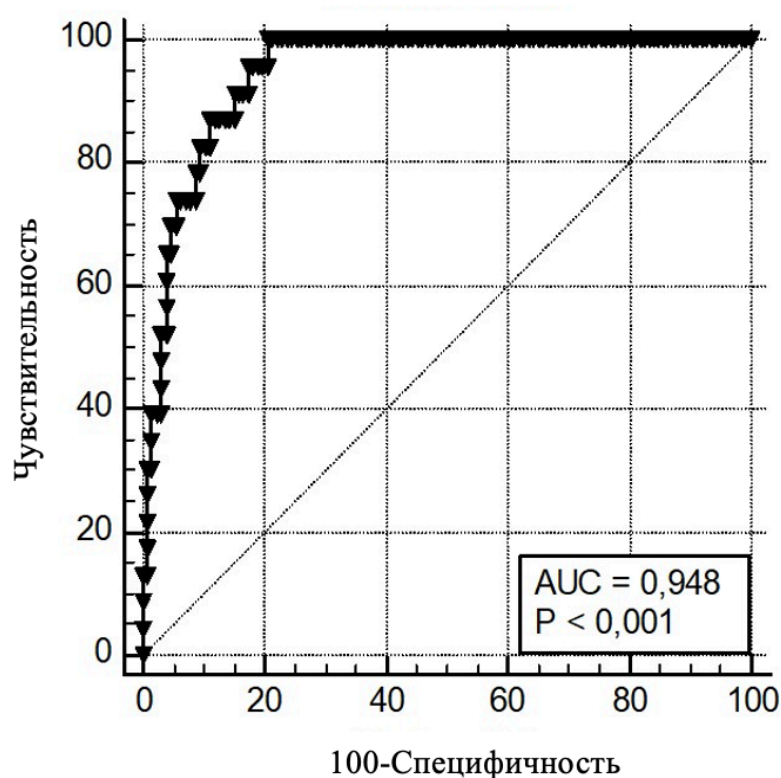


Рисунок 23 – ROC-кривая комбинированной прогностической модели

Полученные в проведенном проспективном исследовании результаты показали, что у пациентов с тяжёлым острым панкреатитом уже в первые двое суток появляются отчетливые признаки более выраженного воспалительного ответа и нарушений гемостаза. Наиболее информативными оказались уровень ИЛ-6 через 24 часа, изменение ИЛ-22 в динамике, К-время тромбоэластографии и шкала BISAP. Именно сочетание этих показателей позволило перейти от оценки отдельных маркеров к созданию более точной прогностической модели.

3.4 Валидация и клиническая ценность прогностической модели риска тяжёлого острого панкреатита

На этапе внешней валидации модель была проверена на независимой когорте из 181 пациента. Тяжёлый острый панкреатит развился у 30 больных, что составило 16,6% выборки. Уже при простом сравнении групп было видно, что у пациентов с тяжёлым течением были выше оценки по BISAP, значительно выше концентрация ИЛ-6, более выражено отрицательное изменение ИЛ-22 и короче К-время тромбоэластографии (таблица 16).

У пациентов с тяжёлым острым панкреатитом значения шкалы BISAP были статистически значимо выше по сравнению с пациентами без тяжёлого течения заболевания и составили 2,00 (2,00; 3,00) против 1,00 (1,00; 1,00) соответственно ($p<0,0001$).

Медианный уровень ИЛ-6 через 24 часа после поступления у пациентов с тяжёлым течением заболевания был статистически значимо выше, чем у пациентов без тяжёлого панкреатита: 337,00 (255,00; 459,50) пг/мл против 158,00 (134,00; 232,00) пг/мл ($p<0,0001$).

У пациентов с тяжёлым панкреатитом отмечалось более выраженное снижение уровня ИЛ-22 по сравнению с исходными значениями. Медиана Δ ИЛ-22 составила -73,50 (-85,00; -63,00) пг/мл, тогда как в группе пациентов без тяжёлого течения заболевания данный показатель составил -33,00 (-35,00; -27,00) пг/мл ($p<0,0001$).

Медианное значение К-времени у пациентов с тяжёлым панкреатитом было статистически значимо ниже, чем у пациентов без тяжёлого течения: 0,70 (0,55; 0,95) мин против 1,30 (1,04; 1,50) мин ($p<0,0001$).

Таблица 16 – Сравнительная оценка ключевых предикторов у пациентов с тяжёлым и нетяжёлым течением

Параметр	Пациенты с ЛОП и СТОП	Пациенты с ТОП	р-значение (Манна-Уитни)
BISAP, баллы, Ме (Q1; Q3)	1,00 (1,00; 1,00)	2,00 (2,00; 3,00)	p<0,0001
ИЛ-6, пг/мл, Ме (Q1; Q3)	158,00 (134,00; 232,00)	337,00 (255,00; 459,50)	p<0,0001
ΔИЛ-22, пг/мл, Ме (Q1; Q3)	-33,00 (-35,00; -27,00)	-73,50 (-85,00; -63,00)	p<0,0001
К-время, мин, Ме (Q1; Q3)	1,30 (1,04; 1,50)	0,70 (0,55; 0,95)	p<0,0001
Примечание – Ме (Q1; Q3) – медиана (межквартильный размах); ИЛ – интерлейкин; ЛОП – лёгкий острый панкреатит; СТОП – среднетяжёлый острый панкреатит; ТОП– тяжёлый острый панкреатит; BISAP – Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis.			

Были рассчитаны метрики для двух порогов - исходно разработанного (фиксированного) и полученного в валидационной когорте (таблица 17).

Таблица 17 – Сравнение метрик модели при фиксированном и оптимальном пороге

Метрика	Фиксированный порог	Оптимальный порог
Логит	-1,618	-1,571
Вероятность (%)	16,5	17,2
Точность	0,845	0,878
Чувствительность	0,933	0,933
Специфичность	0,828	0,868
Положительная прогностическая ценность	0,519	0,583
F1-метрика	0,667	0,718

Внешняя проверка подтвердила, что модель сохраняет высокую точность и вне исходной выборки. Площадь под ROC-кривой на независимом материале составила 0,914. При заранее установленном пороге чувствительность достигала 93,3%, специфичность - 82,8%, точность - 84,5%. После оптимизации порога специфичность увеличивалась до 86,8%, а общая точность - до 87,8%, при том, что чувствительность оставалась прежней (рисунок 24).

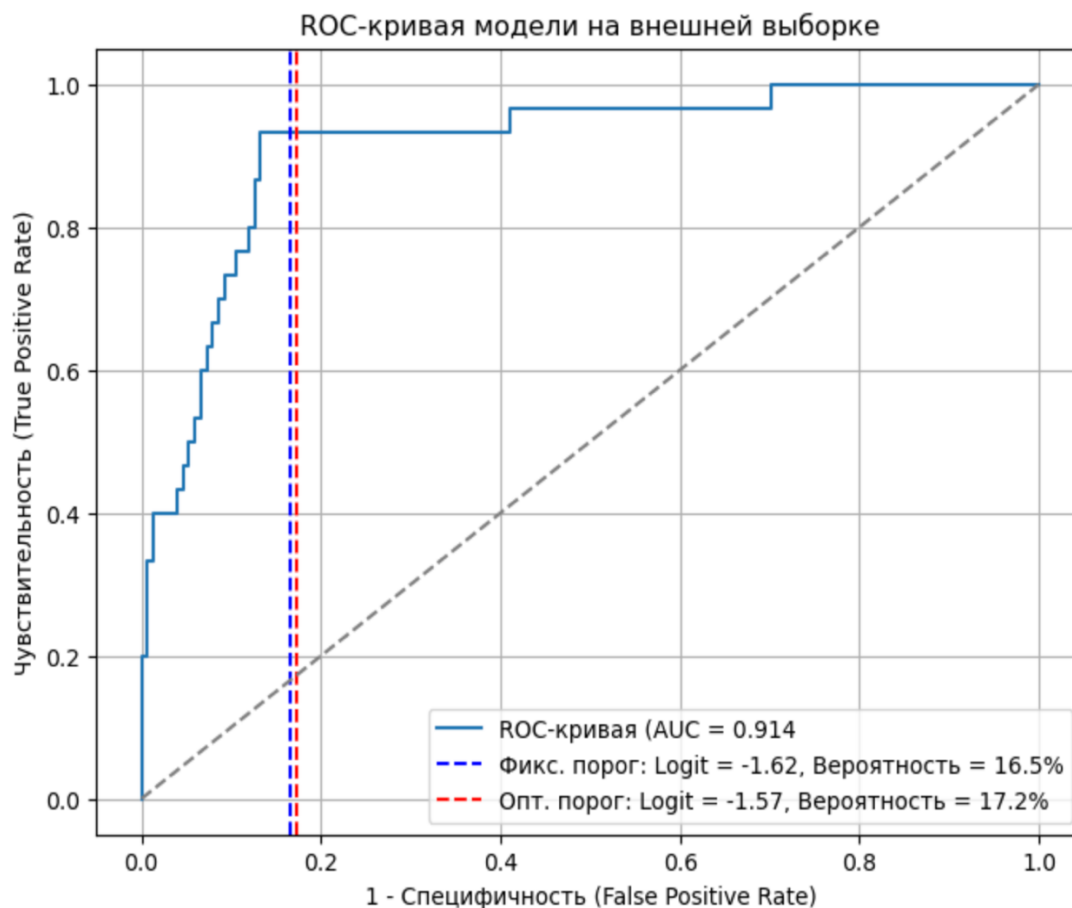


Рисунок 24 – ROC-кривая модели на внешней выборке

На рисунке 25 калибровки по оси X отложены предсказанные моделью вероятности, а по оси Y - доля фактических исходов. Оранжевая линия отражает исходную калибровку и показывает, что модель допускает заметные неточности в разных диапазонах: при низких вероятностях (0.0–0.2) она зачастую занижает реальную частоту (наблюдаемая доля тяжёлых случаев оказывается выше предсказанной), тогда как в среднем диапазоне (0.3–0.6) наблюдаются «скачки» - модель то переоценивает, то недооценивает риск. При высоких вероятностях (0.7

и выше) исходная кривая также указывает на несоответствия, когда реальная доля случаев оказывается существенно ниже или выше ожидаемой в конкретных бинах. После применения изотонической регрессии (синяя линия) предсказанные вероятности были выровнены монотонно в соответствии с фактической частотой исхода, что приблизило калибровочную кривую к «идеальной» (пунктирная диагональ). Таким образом, в скорректированном варианте модель дает более точные вероятностные оценки риска во всех диапазонах: исчезают резкие отклонения, а предсказанный риск становится более согласованным с наблюдаемым. Это критически важно для клинической практики, поскольку избыточная переоценка или недооценка вероятности тяжёлой формы может приводить к неправильным решениям: в одних случаях врачи будут «перелечивать» пациентов, в других - «не долечивать». Применение изотонической регрессии позволяет снизить эти систематические ошибки и повысить доверие к модели при назначении профилактики или терапии.



Рисунок 25 – Сравнение калибровочных кривых до и после применения изотонической регрессии

Дополнительная проверка устойчивости результата с помощью бутстреп-анализа показала, что среднее значение AUC составляет 0,935 при 95% доверительном интервале 0,890-0,970, а Brier score - 0,065 (рисунок 26).

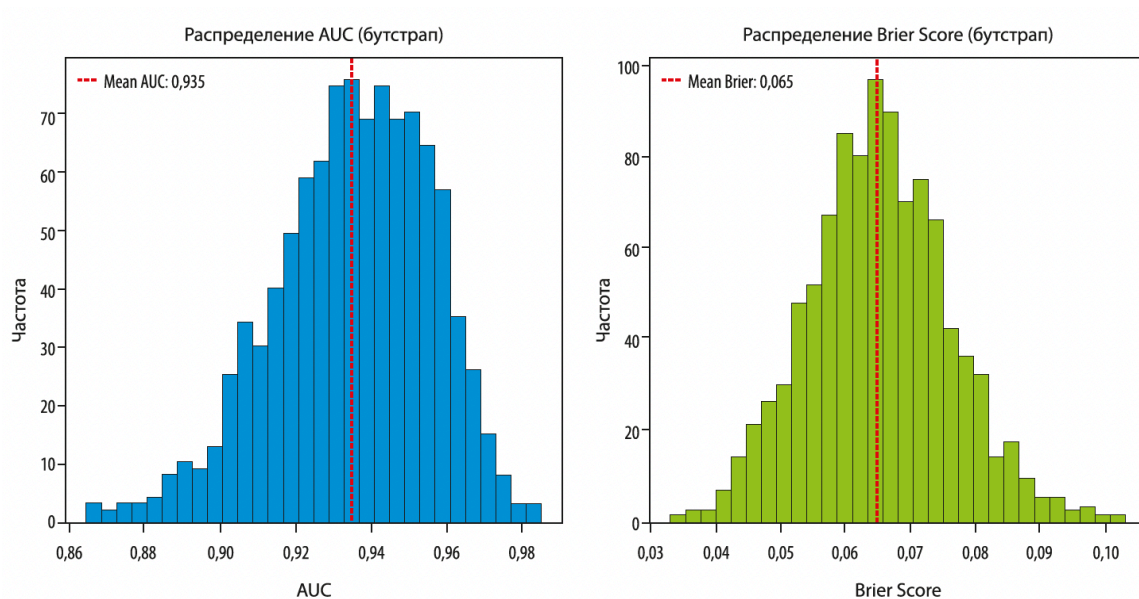


Рисунок 26 – Бутстреп-распределения AUC и Brier score при внешней валидации

По данным анализа принятия решений модель была наиболее полезной в диапазоне пороговых вероятностей от 0,3 до 0,6, то есть именно в том интервале, где врачу особенно важно не пропустить пациента высокого риска и при этом не переоценить угрозу у остальных (рисунок 27).

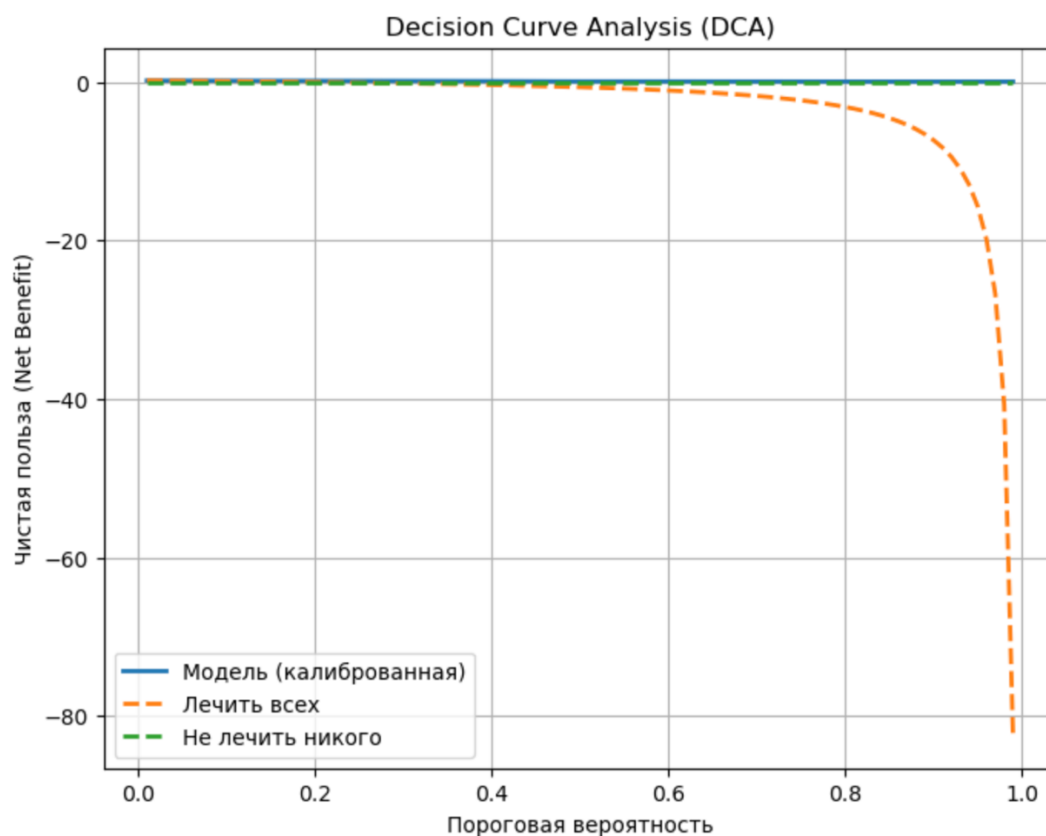


Рисунок 27 – График анализа принятия решений (DCA) для модели внешней валидации

Проверка модели на независимой выборке показала, что она сохраняет высокую точность и за пределами исходной когорты. Модель уверенно различала пациентов с высоким и низким риском тяжёлого течения, а дополнительные методы статистической проверки подтвердили ее устойчивость и практическую пригодность. Это позволяет рассматривать ее как реальный инструмент ранней стратификации риска у больных острым панкреатитом. Модель является точным инструментом прогнозирования течения ОП, для дальнейшего клинического использования рекомендуется оптимизированный порог.

3.5 Терапевтические дозы эноксапарина натрия у пациентов с острым панкреатитом высокого риска: рандомизированное исследование

В рандомизированный этап вошёл 141 пациент высокого риска: 70 в группу лечения и 71 в группу контроля. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, доле билиарного панкреатита, исходной оценке BISAP, уровню ИЛ-6, динамике ИЛ-22 и К-времени тромбоэластографии. Это позволило анализировать различия исходов без существенного влияния стартового дисбаланса между группами (таблица 18).

Таблица 18 – Исходные характеристики групп в рандомизированном исследовании

Показатель	Группа лечения (n=70)	Группа контроля (n=71)	p
Возраст, лет, Me (Q1; Q3)	51 (39; 60)	49 (38; 58)	0,34
Пол, муж., n (%)	45 (63%)	44 (63%)	0,95
Этиология (билиарная), n (%)	24	28	0,61
BISAP, баллы, Me (Q1; Q3)	2 (0; 4)	2 (0; 4)	0,24
ИЛ-6 (24ч), пг/мл, Me (Q1; Q3)	357 (134; 554)	342 (137; 682)	0,77
ΔИЛ-22, пг/мл, Me (Q1; Q3)	-121 (-132; -86)	-118 (-131; -80)	0,79
К-время, мин, Me (Q1; Q3)	0,7 (0,3; 1,9)	0,6 (0,4; 1,8)	0,59
Примечание – ИЛ – интерлейкин; BISAP – Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis; Me (Q1; Q3) – медиана (межквартильный размах).			

Главный результат был получен по первичной комбинированной конечной точке. Частота тяжёлого 28-суточного исхода, включавшего смерть, персистирующую органную недостаточность и/или инфицированный панкреонекроз, оказалась ниже в группе терапевтических доз эноксапарина - 37,1% против 54,9% в контрольной группе ($p=0,035$) (таблица 19). Хотя различия по отдельным компонентам не достигли статистической значимости, направление эффекта оказалось одинаковым: летальность составила 7,1% против 15,5%, а частота панкреонекроза - 14,2% против 26,7%.

Таблица 19 – Основные 28-суточные исходы в исследуемых группах

Исход (28 дней)	Группа лечения n/N (%)	Группа контроля n/N (%)	p
28-суточный композитный исход	26/70 (37,1%)	39/71 (54,9%)	0,035
Смерть от всех причин	5/70 (7,1%)	11/71 (15,5%)	0,11
Панкреонекроз, n (%)	10/70 (14,2%)	19/71 (26,7%)	0,07

На уровне системных осложнений также наметилось преимущество более интенсивной антикоагулянтной стратегии (таблица 20). В группе лечения реже наблюдались системные осложнения в целом, плевральный выпот и сосудистые осложнения. Согласно полученным результатам, потребность в эскалации консервативного лечения до оперативного была статистически значимо выше в группе контроля практически в 2 раза. Эти данные позволяют предположить, что терапевтическая доза эноксапарина натрия воздействует не только на риск развития конечных событий, но и на промежуточные клинические проявления тяжёлого течения.

Таблица 20 – Системные осложнения, потребность в оперативном вмешательстве и длительность госпитализации

Показатель	Группа лечения (n=70)	Группа контроля (n=71)	p
Системные осложнения, n (%)	35 (50%)	54 (76%)	0,001
Плевральный выпот, n (%)	25 (35,7%)	42 (59,1%)	0,005
Сосудистые осложнения, n (%)	1 (1,4%)	9 (12,7%)	0,01
ОРДС, n (%)	7 (10%)	11 (15,5%)	0,33
Почечная недостаточность, n (%)	4 (5,7%)	10 (14,1%)	0,09
Длительность госпитализации, дни	12 (8-17)	10 (6-14)	0,21
Потребность в оперативном вмешательстве, n (%)	13 (18,5%)	25 (35,2%)	0,03
Примечание – ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.			

По безопасности существенных различий между группами получено не было (таблица 21). Частота больших и клинически значимых небольших

кровотечений была низкой, различия по потребности в гемотрансфузиях, тромбоцитопении и случаям подозрения на ГИТ также статистически значимыми не оказались. Таким образом, снижение частоты тяжёлого композитного исхода не сопровождалось очевидным ростом геморрагических осложнений.

Таблица 21 – Нежелательные явления и показатели безопасности терапии

Событие	Группа лечения n/N (%)	Группа контроля n/N (%)	<i>p</i>
Большие кровотечения, n (%)	1/70 (1,4%)	0/71	1,00
Клинически значимые небольшие кровотечения, n (%)	2/70 (2,8%)	3/71 (4,2%)	0,62
Трансфузии ≥ 2 доз, n (%)	13/70 (18,6%)	19/71 (26,7%)	0,31
Тромбоцитопения, n (%)	7/70 (10,0%)	11/71 (15,5%)	0,45
Подозрение/подтверждение ГИТ, n (%)	3/70 (4,3%)	4/71 (5,6%)	1,00
Примечание – ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения.			

Рандомизированный этап показал, что у пациентов высокого риска применение терапевтических доз эноксапарина сопровождалось более благоприятными результатами по сравнению со стандартной профилактической схемой. Частота тяжёлого 28-суточного исхода в основной группе была ниже, при этом явного увеличения числа кровотечений не отмечено. Полученные данные говорят в пользу более индивидуального подхода к антикоагулянтной терапии при остром панкреатите.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Раннее прогнозирование исходов острого панкреатита разной этиологии

Ретроспективный этап показал, что сама идея одной универсальной шкалы для всех вариантов острого панкреатита трудноосуществима. По данным проведенного ретроспективного исследования становится очевидным, что этиологический фактор оказывает значимое влияние на прогноз и должен приниматься во внимание. Эти результаты согласуются с выводами крупных популяционных исследований, демонстрирующих выраженные географические различия в структуре причин острого панкреатита: в одних регионах доминируют билиарные формы, в других — алкогольно-алиментарные [20, 134]. Не исключено, что неоднородность показателей летальности и тяжести течения, которую отмечают разные авторы при сравнении отдельных клинических подгрупп, является следствием именно этого фактора [66, 70, 76, 132, 154].

В рамках нашего исследования наиболее неблагоприятный прогноз отмечался при билиарной этиологии панкреатита. Этот результат согласуется с многими публикациями, где билиарный генез заболевания также ассоциирован с более высокой частотой тяжёлых форм и летальных исходов [70, 76, 132]. Вместе с тем существуют работы, демонстрирующие иное распределение риска, в которых тяжёлое течение чаще наблюдалось при других этиологических вариантах [66]. Подобная неоднородность еще раз подтверждает, что этиологический фактор оказывает влияние как на тяжесть патологического процесса, так и на прогностическую ценность применяемых шкал.

В общей когорте наиболее высокую прогностическую точность продемонстрировали критерии SIRS. Данный результат является закономерным, поскольку в ранней фазе заболевания именно выраженность системной воспалительной реакции в значительной степени определяет дальнейшее течение заболевания [99]. После стратификации пациентов по этиологическому фактору

ситуация стала менее однозначной: при алкогольно-алиментарном варианте более информативной оказалась шкала qSOFA, тогда как при билиарном и травматическом панкреатите вновь преимущество сохранялось за критериями SIRS. Это свидетельствует о том, что различные прогностические шкалы отражают разные стороны патогенеза: qSOFA в большей мере характеризует органную дисфункцию, SIRS — интенсивность системного воспалительного ответа, а BISAP дает интегральную клиническую оценку [28, 47, 131].

Отдельного внимания заслуживает С-реактивный белок. Несмотря на широкое применение этого параметра в рутинной клинической практике, его прогностическая ценность на раннем этапе остается ограниченной. Это обусловлено как неспецифичностью маркера, так и более поздним наступлением его пика [16, 27, 135]. В связи с этим СРБ разумнее рассматривать скорее как вспомогательный маркер, нежели как самостоятельный инструмент ранней стратификации риска при поступлении пациента.

Результаты ретроспективного этапа показали, что существующие клинические шкалы действительно отражают важные звенья патогенеза заболевания, однако ни одна из них не обеспечивает одинаково высокой прогностической надежности во всех клинических ситуациях. Это определяет направление исследования в сторону разработки более точной многофакторной модели, учитывающей системное воспаление, нарушения коагуляции и конкретный клинический контекст. Выводы относительно травматического панкреатита требуют осторожной интерпретации ввиду ограниченного числа наблюдений.

*Воспалительные и гемостазиологические маркеры тяжёлого острого
панкреатита: проспективное исследование:*

Данные, полученные в ходе проспективного когортного исследования свидетельствуют о том, что тяжёлый острый панкреатит следует рассматривать не как одномоментное событие, а как процесс, в котором воспалительные и гемостатические нарушения нарастают параллельно. Поэтому наибольшую диагностическую пользу принесли не отдельные показатели сами по себе, а их

сочетание - клиническая оценка вместе с цитокиновым профилем и данными тромбоэластографии. Такая комбинация точнее отражает реальную патофизиологию заболевания, чем расчёт на одну шкалу или единственный лабораторный показатель [77, 136].

Особую значимость в нашем исследовании приобрел ИЛ-6. У пациентов с тяжёлым течением его уровень оказался выше уже в первые сутки и оставался повышенным на вторые, что согласуется с данными других авторов, которые называют ИЛ-6 одним из самых ранних и чувствительных предикторов тяжёлого панкреатита [59, 87, 119, 130]. Дополнительным преимуществом ИЛ-6 является то, что его уровень возрастает раньше, чем уровень С-реактивного белка, а значит, он более информативен для принятия клинических решений в первые часы и сутки болезни [87, 119]. Биологический смысл здесь довольно прозрачен: чем интенсивнее разворачивается воспалительный каскад, тем выше риск органной недостаточности и тяжёлого течения [65, 89, 135].

Не менее показательными оказались результаты по ИЛ-22. На начальном этапе заболевания его концентрация у пациентов с тяжёлым панкреатитом была выше, однако в дальнейшем снижалась существенно быстрее, чем при более благоприятном течении. Такая динамика согласуется с современными представлениями о двойственной роли ИЛ-22: с одной стороны, он вовлечен в раннюю воспалительную реакцию, с другой связан с защитными и репаративными процессами со стороны эпителиальных тканей и слизистых барьеров [27, 44, 84, 85].

Поэтому особенно ценным оказалось не однократное измерение, а именно динамическое изменение показателя. Высокая прогностическая точность Δ ИЛ-22 подчёркивает, что биомаркеры имеет смысл оценивать во времени, а не только в одной точке [109].

Параллельно с цитокиновыми сдвигами у пациентов с тяжёлым течением выявлялись признаки гиперкоагуляции. Наиболее показательными оказались К-время, максимальная амплитуда, уровень фибриногена и число тромбоцитов. Эти наблюдения подтверждают, что коагуляционные нарушения при остром

панкреатите - не второстепенное явление, а важная часть патогенеза, тесно связанная с микроциркуляторными расстройствами и риском прогрессирования некроза [21, 71, 77, 78, 136]. По сути, тромбоэластография позволяет увидеть ту сторону процесса, которую стандартная коагулограмма улавливает далеко не всегда.

В итоге этот этап показал, что тяжёлый острый панкреатит разумно рассматривать как сочетанный воспалительно-коагуляционный фенотип. В такой модели BISAP задаёт удобную клиническую рамку, ИЛ-6 отражает интенсивность системного воспаления, Δ ИЛ-22 - возможный срыв компенсаторного иммунного ответа, а К-время - выраженность гемостатических нарушений. Именно поэтому объединение этих параметров в одной модели оказалось не только статистически оправданным, но и патогенетически понятным.

Внешняя валидация и клиническая ценность прогностической модели

Этап внешней валидации был принципиально важен, потому что позволил проверить модель не на той выборке, на которой она создавалась, а в независимой когорте. Это заметно повышает доверие к результату: выявленные закономерности оказываются не особенностью одной серии наблюдений, а воспроизводимым инструментом. Полученные данные подтвердили, что сочетание BISAP, ИЛ-6, Δ ИЛ-22 и К-времени действительно помогает достаточно точно выделять пациентов с высоким риском тяжёлого течения.

Сильная сторона этой модели в том, что она объединяет несколько уровней клинической информации. В отличие от более ранних прогностических систем, здесь учитываются не только балльная клиническая оценка, но и маркеры воспаления и коагуляции. За счёт этого модель становится чувствительнее к тем процессам, которые запускают тяжёлое течение уже в самом начале болезни [33, 108, 120]. Включение ИЛ-6 и ИЛ-22 позволяет оценить не только силу воспаления, но и баланс между про- и противовоспалительным ответом, а К-время даёт представление о коагуляционном компоненте патогенеза [46, 84, 112].

С практической точки зрения особенно важно, что высокая чувствительность модели позволяет вовремя выявлять пациентов, которым с

наибольшей вероятностью понадобится интенсивное наблюдение и более активная профилактика осложнений. Одновременно приемлемая специфичность снижает риск избыточного лечения у тех больных, у кого тяжёлое течение маловероятно. Этим во многом и объясняется результат анализа кривых принятия решений: в диапазоне умеренных порогов риска модель оказалась полезнее стратегий лечить всех или не лечить никого. Здесь речь идёт уже не только о статистической точности, но и о реальной прикладной ценности.

Отдельно важно, что после оптимизации порога модель улучшила точность и специфичность без потери чувствительности. Иначе говоря, её удалось сделать более экономной по числу ложноположительных решений, не увеличив риск пропустить действительно тяжёлых пациентов. Для клинической практики это особенно ценно, поскольку ключевые решения приходится принимать очень рано, когда объём доступной информации ещё ограничен [62, 71].

При этом результаты этапа внешней валидации не отменяют необходимости осторожной интерпретации. Исследование проводилось в одной клинике, поэтому переносимость выводов на другие популяции ещё требует подтверждения. Кроме того, нельзя исключить, что модель в будущем можно усилить за счёт других маркеров воспаления или гемостаза, не вошедших в текущую формулу. Тем не менее уже сейчас она выглядит как практический инструмент ранней стратификации риска, а не просто как удачная математическая конструкция. Фактически этот этап создал основу для перехода от прогноза к персонализированному выбору лечения.

Рандомизированное исследование терапевтических доз эноксапарина натрия у пациентов высокого риска

Результаты рандомизированного этапа показывают, что сама идея риск-ориентированной антикоагулянтной стратегии при остром панкреатите выглядит вполне обоснованной. В нашем исследовании терапевтические дозы эноксапарина у фенотипически отобранных пациентов высокого риска сопровождались снижением частоты неблагоприятного течения по первичной композитной конечной точке. При этом направление эффекта по отдельным компонентам -

летальности и панкреонекрозу - тоже было одинаковым, хотя мощности исследования, вероятно, не хватило для статистически уверенного подтверждения различий по каждому из них в отдельности [20, 156].

Эти результаты хорошо сочетаются с данными более ранних работ, где низкомолекулярные гепарины рассматривались как потенциально полезное вмешательство при среднетяжёлом и тяжёлом панкреатите. В рандомизированном исследовании Tozlu и соавт. добавление НМГ к стандартной терапии сопровождалось более благоприятным течением заболевания [94]. Сходное направление эффекта было получено и у Patil и соавт., где раннее назначение НМГ снижало вероятность прогрессирования болезни и формирования некроза [82]. Кроме того, результаты мета-анализов в целом также говорят в пользу благоприятного профиля НМГ у пациентов с не лёгким панкреатитом, особенно в отношении тяжёлых осложнений и летальности, при приемлемом уровне безопасности [63, 118].

Принципиальное отличие нашего подхода состояло в том, что антикоагуляция назначалась не всем пациентам со среднетяжёлым или тяжёлым панкреатитом, а только тем больным, у которых высокий риск был определён заранее. Это важно, потому что позволяет уйти от универсальной профилактической тактики и перейти к действительно персонализированной стратегии. Вероятно, именно такая селекция и повышает шансы увидеть клиническую эффективность лечения: терапию получают не все подряд, а пациенты, у которых патогенетические механизмы тяжёлого течения выражены особенно отчётливо [12].

Патофизиологическое обоснование у такой тактики тоже есть. Тяжёлый острый панкреатит сопровождается системным воспалением, нарушением микроциркуляции и образованием микротромбов, которые усиливают ишемию ткани поджелудочной железы и способствуют некрозу [53]. На этом фоне антикоагулянтная терапия потенциально влияет не только на профилактику крупных тромбозов, но и на состояние микроциркуляторного русла. Дополнительный интерес вызывает то, что для НМГ описаны

противовоспалительные, эндотелиопротективные эффекты и влияние на имунотромбоз [26, 106]. Всё это делает их особенно привлекательными именно в ранней фазе заболевания.

Вопрос безопасности при таком подходе закономерно выходит на первый план. Опасения геморрагических осложнений остаются одним из главных ограничений для использования терапевтических доз антикоагулянтов у больных острым панкреатитом, особенно если возможны инвазивные вмешательства. Однако в нашем исследовании частота больших кровотечений была низкой, а существенного ухудшения профиля безопасности не выявлено. Этот вывод, конечно, требует осторожности, поскольку редкие события всегда нуждаются в подтверждении на более крупных выборках [61].

Результаты рандомизированного этапа говорят о том, что терапевтические дозы эноксапарина натрия не стоит считать рутинной клинической практикой для всех пациентов с острым панкреатитом. Такой подход применения НМГ можно рассматривать как перспективное направление в лечении групп высокого риска, выделяемых фенотипически. По сути, это укладывается в логику персонализированной терапии: важно не расширять лечение на всю популяцию, а точнее подбирать больных, для которых ожидаемая польза максимальна.

Цитокиновые маркеры в прогнозировании тяжёлого течения:

систематический обзор и мета-анализ

Систематический обзор и мета-анализ подтверждают: воспалительные цитокины действительно занимают важное место в ранней оценке тяжести острого панкреатита. Исход заболевания зависит не только от объёма первичного повреждения, но и от того, насколько быстро и интенсивно развивается системный воспалительный ответ, а затем от того, насколько успешно организм ограничивает его компенсаторными механизмами [58, 86]. Именно поэтому интерес к ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-22 остаётся таким высоким.

Наиболее убедительные данные получены для ИЛ-6. И включённые исследования, и результаты собственного мета-анализа показывают, что этот цитокин обладает высокой прогностической ценностью уже в первые сутки

заболевания. Его главное преимущество в том, что он повышается раньше, чем С-реактивный белок, а значит, лучше подходит для решения задачи ранней стратификации риска [50, 86, 126]. При этом высокий уровень гетерогенности между исследованиями напоминает: речь идёт не об идеальном маркере, а о сильном, но чувствительном к контексту инструменте. На разброс результатов, вероятно, влияют сроки забора крови, различия в точках отсечения и используемых лабораторных методиках [135, 56].

ИЛ-8 тоже оказался важным маркером, хотя его позиции выглядят менее стабильными. Этот цитокин тесно связан с нейтрофильным воспалением и поэтому хорошо отражает активную фазу повреждения. По данным включённых исследований, ИЛ-8 характеризуется высокой чувствительностью в отношении действительно тяжёлых случаев, но его специфичность заметно варьирует и сильнее зависит от выбранного порога [83, 135]. Поэтому в клинической практике ИЛ-8, по-видимому, разумнее рассматривать не как самостоятельный тест, а как часть комбинированной панели.

Отдельный интерес представляет ИЛ-22. В отличие от классических провоспалительных медиаторов, он отражает более сложный баланс между воспалением и защитно-репаративным ответом. Как полученные собственные данные, так и публикации других авторов указывают на то, что ранний подъём ИЛ-22 может сопровождать тяжёлое воспаление. При этом его резкое последующее снижение может говорить об истощении компенсаторных резервов организма [27, 44, 75]. Поэтому с прогностической точки зрения важен не столько сам уровень ИЛ-22 в отдельно взятой точке, сколько характер его динамики.

Роль ИЛ-10 и ФНО- α на данный момент скорее вспомогательная. Эти маркеры важны для понимания иммунного ответа в целом, но устойчивой воспроизводимой диагностической базы, сопоставимой с ИЛ-6, у них пока нет. Научного значения это не уменьшает, но говорит о том, что до внедрения в рутинную практику нужны ещё стандартизация подходов и накопление данных [33, 115].

Практически, результаты мета-анализа означают следующее: будущее раннего прогнозирования при остром панкреатите вряд ли связано с поиском единственного идеального цитокина. Более реалистичным является сочетание нескольких биомаркеров с клиническими шкалами, где чувствительность раннего воспалительного маркера дополняется данными о противовоспалительном ответе и результатами стандартной клинической оценки.

В этом смысле результаты мета-анализа хорошо согласуются с логикой собственных клинических исследований и поддерживают развитие интегральных прогностических моделей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый панкреатит по-прежнему остаётся заболеванием, при котором лечебно-диагностические решения необходимо принимать в ранние сроки - нередко ещё до полного клинического развертывания заболевания. Проведённая работа показала, что на этом этапе изолированной клинической оценки недостаточно. Традиционные прогностические шкалы сохраняют практическую значимость, однако их информативность варьирует в зависимости от этиологии заболевания и не обеспечивает одинаково надёжного результата во всех клинических ситуациях.

Последовательное выполнение ретроспективного, проспективного, валидационного и интервенционного этапов позволило комплексно оценить проблему раннего прогнозирования тяжёлого течения острого панкреатита. Ретроспективный этап продемонстрировал, что существующие инструменты ранней оценки риска работают неоднозначно. Была проведена оценка прогностической роли традиционных инструментов стратификации риска у пациентов с острым панкреатитом различной этиологии. Установлено, что тяжёлое течение заболевания формировалось у значительной доли пациентов, а общая летальность составила 10,5%. Наиболее неблагоприятное течение отмечено при билиарном панкреатите, при котором летальность достигала 15,3%, тогда как при алкогольно-алиментарном и травматическом вариантах она была ниже. Эти данные подтвердили необходимость учитывать этиологический фактор при интерпретации результатов прогностических шкал. В общей когорте наибольшую прогностическую значимость показали критерии SIRS, однако при анализе отдельных этиологических вариантов эффективность инструментов различалась, что указывает на невозможность их использования как универсального прогностического решения для всех пациентов с острым панкреатитом.

На следующем этапе были определены те биомаркеры и параметры гемостаза, которые действительно отражают развитие тяжёлого течения уже в

первые двое суток заболевания. На этой основе была создана интегрированная модель, объединяющая клиническую шкалу BISAP, уровень ИЛ-6 в первые 24 часа, динамику ИЛ-22 и К-время тромбоэластографии.

Модель сохранила высокую дискриминационную способность при валидации на независимой когорте (AUC 0,914) в прогнозировании тяжёлого течения заболевания, а оптимизация пороговых значений позволила повысить точность классификации пациентов при сохранении высокой чувствительности (93,3%) и увеличении специфичности (86,8%). Анализ кривых принятия решений подтвердил клиническую пользу модели в диапазоне пороговых значений риска, имеющих практическое значение для выбора тактики ведения пациента. Это позволяет рассматривать разработанную модель не только как статистический инструмент, но и как основу для ранней стратификации риска. Принципиальное значение разработанной модели заключается в том, что она не ограничивается оценкой лишь одного патогенетического звена, а объединяет клинические, воспалительные и гемостазиологические характеристики пациента. Такой подход соответствует современным представлениям о механизмах развития тяжёлого острого панкреатита.

Не менее важным оказался и прикладной итог работы. После того как группа высокого риска была определена с помощью разработанной модели, появилась возможность не только определить вероятность неблагоприятного исхода заболевания, но и оценить, можно ли модифицировать этот риск с помощью лечебных мероприятий. Рандомизированный этап показал, что у таких пациентов применение терапевтических доз эноксапарина сопровождалось снижением частоты тяжёлого 28-суточного комбинированного исхода без явного роста геморрагических осложнений, а также снижением необходимости в оперативном лечении. Это особенно важно, потому что переводит исследование из плоскости наблюдения в плоскость реального изменения тактики лечения.

Систематический обзор и мета-анализ дополнили собственные клинические результаты и показали, что наиболее убедительная прогностическая база среди цитокиновых маркеров сегодня накоплена для ИЛ-6. Для ИЛ-8 прогностическая

ценность также прослеживается, но результаты между исследованиями менее однородны. Что касается ИЛ-22, именно его динамика выглядит особенно интересной и, вероятно, лучше отражает переход от компенсированного воспалительного ответа к неблагоприятному сценарию заболевания. В совокупности всё это позволяет рассматривать раннее прогнозирование тяжести острого панкреатита как задачу, которую целесообразно решать на основе интеграции клинических, воспалительных и гемостазиологических данных.

Полученные в диссертации данные подтверждают, что переход к комплексной риск-ориентированной модели ведения пациентов оправдан, а предложенную методику целесообразно внедрять в тактику хирургического лечения. Такой подход даёт возможность раньше выявлять больных с угрозой тяжёлого течения заболевания, вовремя усиливать наблюдение за ними, рассматривать вопрос о профилактических мероприятиях и заранее готовиться к этапной хирургической тактике на случай развития осложнений. Всё это закладывает основу для дальнейшего совершенствования диагностики, прогнозирования и лечения острого панкреатита в условиях специализированного хирургического стационара.

Выводы

1. У каждого четвёртого пациента (25% случаев) острый панкреатит принимает тяжёлое течение. Общая летальность составила 10,5%. Наиболее неблагоприятное течение отмечено при билиарном панкреатите, при котором летальность достигала 15,3%, в то время как при алкогольно-алиментарном варианте она составила 8,1%, а при травматическом - 7,4%. Среди прогностических шкал в общей группе пациентов лучше всего себя показали критерии SIRS, а для отдельных этиологических вариантов более точными оказывались другие инструменты, например qSOFA при алкогольно-алиментарном панкреатите.

2. Систематический обзор и мета-анализ подтвердили, что среди цитокиновых маркеров наиболее обоснованным для раннего прогноза тяжёлого течения острого панкреатита является ИЛ-6, тогда как ИЛ-8 и динамика ИЛ-22 представляют собой перспективные, но требующие дальнейшей стандартизации показатели.

3. У пациентов с тяжёлым острым панкреатитом уже в первые 48 часов заболевания формируются более выраженные воспалительные и гемостазиологические нарушения в виде повышения уровня ИЛ-6, неблагоприятной динамики ИЛ-22 и гиперкоагуляционного сдвига по данным тромбоэластографии. Наиболее информативными ранними предикторами тяжёлого течения острого панкреатита оказались шкала BISAP, уровень ИЛ-6 в первые 24 часа, Δ ИЛ-22 и К-время тромбоэластографии; объединение этих показателей в одной модели позволило получить высокую дискриминационную способность при прогнозировании тяжёлой формы заболевания.

4. Разработанная интегрированная прогностическая модель успешно прошла внешнюю валидацию на независимой когорте пациентов, подтвердив высокую точность, устойчивость и клиническую пользу при ранней стратификации риска тяжёлого острого панкреатита. Модель продемонстрировала

высокую дискриминационную способность с AUC 0,914 и подтвержденным бутстрэп-анализом (среднее значение AUC 0,935). Оптимизация пороговых значений модели привела к повышению точности при сохранении чувствительности 93,3% и увеличении специфичности до 86,8%. Анализ кривых принятия решений показал, что при пороговых значениях риска от 0,3 до 0,6 модель обеспечивает наибольший клинический эффект.

5. У пациентов высокого риска, выделенных на основании разработанной модели, применение терапевтических доз эноксапарина натрия сопровождалось снижением частоты тяжёлого 28-суточного комбинированного исхода по сравнению со стандартной профилактической схемой без увеличения риска кровотечений, а также снижением потребности в оперативном лечении.

Практические рекомендации

1. При поступлении пациента с острым панкреатитом клиническую оценку риска можно начинать с доступных инструментов - BISAP, qSOFA и критериев SIRS, однако следует принимать во внимание их невысокую прогностическую ценность и интерпретировать результаты с учётом этиологии заболевания, а не как универсальный ответ для всех больных.

2. В первые 24 часа от начала заболевания целесообразно определить уровень ИЛ-6 и ИЛ-22, выполнить тромбоэластографию с оценкой К-времени; через 48 часов - повторное определение ИЛ-22 с расчётом Δ ИЛ-22 и пересчитать риск тяжёлого течения по разработанной модели.

3. Интегрированная модель, включающая BISAP, ИЛ-6, Δ ИЛ-22 и К-время, может использоваться в клинической практике для ранней стратификации риска тяжёлого острого панкреатита. При отнесении пациента к группе высокого риска обеспечить лечение в условиях хирургического стационара с возможностью динамического наблюдения хирургом, КТ-мониторинга и профилактики осложнений, а также с готовностью к применению этапного подхода (step-up approach) при развитии осложнений.

4. У больных, отнесённых к группе высокого риска по валидированной модели, при отсутствии противопоказаний может рассматриваться раннее назначение терапевтических доз эноксапарина натрия как элемент персонализированной профилактики тяжёлого течения заболевания. Такое решение должно приниматься с обязательной оценкой геморрагического риска и в рамках клинического мониторинга.

5. При признаках инфицированного панкреонекроза, прогрессировании локальных осложнений или неэффективности консервативной терапии использовать этапную хирургическую тактику: чрескожное/эндоскопическое дренирование с последующим решением вопроса о некрэктомии или открытом вмешательстве по клиническим показаниям.

6. Для стандартизации ранней стратификации риска тяжёлого ОП целесообразно внедрение интегрированной прогностической модели в виде электронного калькулятора или модуля медицинской информационной системы с автоматическим расчётом вероятности тяжёлого течения; пациентов, отнесённых моделью к группе высокого риска, следует выделять для раннего интенсивного мониторинга, рассмотрения перевода в ОРИТ и своевременной профилактики системных и локальных осложнений.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшее развитие этой темы связано прежде всего с переходом от одноцентровых наблюдений к более крупным многоцентровым исследованиям. Именно такой формат позволит окончательно понять, насколько устойчива разработанная модель в разных клиниках, при различной этиологической структуре панкреатита и при использовании разных лабораторных платформ. Это особенно важно для тех показателей, которые чувствительны к срокам забора крови и особенностям аналитической методики.

Отдельного продолжения требует изучение динамических биомаркеров. Полученные данные показали, что не только абсолютный уровень цитокина, но и направление его изменения во времени может нести самостоятельную прогностическую информацию. В этом смысле особенно перспективным выглядит дальнейшее изучение ИЛ-22, а также поиск других маркеров, способных отразить срыв защитно-компенсаторных механизмов в ранней фазе заболевания.

Ещё одно важное направление - развитие риск-ориентированной профилактической терапии. Рандомизированный этап показал перспективные результаты в пользу применения терапевтических доз эноксапарина натрия у пациентов высокого риска. Однако для того, чтобы изменить существующие лечебные подходы, нужны более масштабные исследования с достаточной мощностью для оценки отдельных исходов, единым протоколом визуализации и максимально согласованным подходом к оценке безопасности.

Практическое будущее темы также зависит от интеграции прогностической модели в виде электронного калькулятора в существующие медицинские информационные системы. Тогда результаты исследования могут служить не только продуктом научной работы, но и инструментом, который врач сможет реально использовать для принятия медицинских решений в первые часы заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения

ДИ — доверительный интервал

ИЛ — интерлейкин

КТ — компьютерная томография

ЛОП — лёгкий острый панкреатит

МА — максимальная амплитуда по данным тромбоэластографии

МНО — международное нормализованное отношение

НМГ — низкомолекулярные гепарины

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства

ОП — острый панкреатит

ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ — отношение шансов

ПТВ — протромбиновое время

СО — стандартное отклонение

СРБ — С-реактивный белок

СТОП — среднетяжёлый острый панкреатит

ТЭГ — тромбоэластография

ТОП — тяжёлый острый панкреатит

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа

ЭВМ — электронная вычислительная машина

ΔИЛ-6 — изменение уровня интерлейкина-6 в динамике

ΔИЛ-22 — изменение уровня интерлейкина-22 в динамике

APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – шкала оценки тяжести состояния и прогноза

AUC — Area Under the Curve – площадь под кривой

AUROC — Area Under The Receiver Operating Characteristic Curve – площадь под ROC-кривой

BISAP — Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis, индекс тяжести острого панкреатита у постели больного

CONSORT — Consolidated Standards of Reporting Trials – стандарты представления результатов рандомизированных исследований

DAMPs — Damage-Associated Molecular Patterns – молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением

DCA — Decision Curve Analysis – анализ кривых принятия решений

ELISA — enzyme-linked immunosorbent assay – иммуноферментный анализ

HSROC — Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic – иерархическая обобщенная ROC-кривая

IQR — interquartile range – межквартильный размах.

К-время — время формирования сгустка по данным тромбоэластографии

Lys30,% — показатель фибринолиза через 30 минут после достижения максимальной амплитуды

NF-κB — nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells — ядерный фактор κB

PRISMA — Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – стандарты представления систематических обзоров и мета-анализов

qSOFA — quick Sequential Organ Failure Assessment – быстрая шкала оценки органной дисфункции

QUADAS-2 — Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 – инструмент оценки качества диагностических исследований

R-время — время реакции по данным тромбоэластографии

ROC — receiver operating characteristic – характеристическая кривая «чувствительность–специфичность»

SIRS — Systemic Inflammatory Response Syndrome – синдром системной воспалительной реакции

SOFA — Sequential Organ Failure Assessment – шкала последовательной оценки органной недостаточности

STROBE — Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology – стандарты представления обсервационных исследований

TGF- β — transforming growth factor beta, трансформирующий фактор роста β

TIPS — thrombo-inflammatory prognostic score – тромбо-воспалительный прогностический индекс

TRIPOD — Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis – стандарты представления прогностических моделей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ клинических проявлений, течения и результатов лечения острого панкреатита у пациентов экстренного хирургического стационара / А. И. Чавга, О. В. Мидленко, В. И. Мидленко [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2024. – Т. 26, № 5. – С. 295–302. – <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.5.202745>.
2. Андреенков, В. С. Коагулопатия при тяжелом остром панкреатите: патогенез и потенциальные способы коррекции / В. С. Андреенков // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2022. – № 1. – С. 17–20. – <https://doi.org/10.25555/thr.2022.1.1004>.
3. Ахтанин, Е. А. Гипертриглицеридемический панкреатит. Клиническое наблюдение / Е. А. Ахтанин, О. Р. Арутюнов, П. В. Марков // *Medicus*. – 2024. – № 3 (57). – С. 71–77.
4. Богданов, С. Н. Практическая классификация острого панкреатита для хирургов / С. Н. Богданов // *Медицинский альманах*. – 2024. – № 1(78). – С. 124–132.
5. Взаимосвязь нарушений гемостаза и оксидативного стресса у пациентов с острым панкреатитом / А. П. Власов, Ш.-А. С. Аль-Кубайси, Т. А. Муратова, Н. А. Мышкина // *Медицина и биотехнологии*. – 2025. – Т. 1, № 1. – С. 51–58. – <https://doi.org/10.15507/3034-6231.001.202501.051-058>.
6. Гемокоагуляционные нарушения и интоксикация при тяжелом течении острого постманипуляционного панкреатита в эксперименте / М. И. Прудков, М. А. Ранцев, П. А. Сарапульцев, О. Н. Чупахин // *Уральский медицинский журнал*. – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 89–97. – <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.89>.
7. Ельский, И. К. Эффективность прогностических шкал в стратификации острого панкреатита. Обзор литературы / И. К. Ельский, А. А. Васильев, Н. Л. Смирнов // *Хирургическая практика*. – 2020. – № 3. – С. 17–28. – <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2020-3-17-28>.

8. Кирюшина, Д. А. Возможности клинической биохимии в лабораторной диагностике острого и хронического панкреатита / Д. А. Кирюшина, Н. Н. Полехина, С. С. Шеламова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2024. – № 4. – С. 20–24. – <https://doi.org/10.17513/srms.1411>.
9. Клиндухова, М. О. Острый панкреатит как медицинская и социальная проблема / М. О. Клиндухова, А. Х. Каде // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 3. – <https://doi.org/10.17513/spno.32686>.
10. Клинические рекомендации. Острый панкреатит / Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации. – Москва. – 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/903_1 (дата обращения: 23.04.2026).
11. Лукашев, А. Д. Систематизация осложнений острого панкреатита / А. Д. Лукашев, С. В. Курочкин, И. С. Малков // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2025. – Т. 24, № 1. – С. 101–111. – <https://doi.org/10.37903/vsgma.2025.1.15>.
12. Орбелян, Л. К. Валидация и клиническая польза прогностической модели для оценки риска тяжёлого острого панкреатита на основе маркеров воспаления и гемостаза / Л. К. Орбелян, В. М. Дурлештер, Н. В. Трембач // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2025. – № 9. – С. 94–103. – <https://doi.org/10.17116/hirurgia202509194>.
13. Послеоперационный панкреатит как специфическое осложнение после панкреатодуоденальной резекции: когортное одноцентровое ретроспективное исследование / П. В. Марков, М. В. Двухжилов, В. Ю. Стручков [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2025. – Т. 32, № 6. – С. 56–70. – <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-6-56-70>.
14. Синьков, С. В. Гемостазиологические маркеры прогнозирования тяжести течения острого панкреатита / С. В. Синьков, О. А. Тарабрин, И. Б. Заболотских // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. – 2019. – № 2. – С. 48–56.

15. Тактика лечения травмы поджелудочной железы и травматического панкреатита / К. Т. Агаханова, М. Л. Рогаль, А. В. Гришин [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2023. – № 3. – С. 37–42.
16. A Multicenter, International Cohort Analysis of 1435 Cases to Support Clinical Trial Design in Acute Pancreatitis / N. Farkas, L. Hanák, A. Mikó [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Vol. 10 : 1092. – <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01092>.
17. A Novel 5-Cytokine Panel Outperforms Conventional Predictive Markers of Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis / C. Langmead, P. J. Lee, P. Paragomi [et al.] // *Clinical and Translational Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 12, № 5 : e00351. – <https://doi.org/10.14309/ctg.00000000000000351>.
18. A Novel Risk-Prediction Scoring System for Sepsis among Patients with Acute Pancreatitis: A Retrospective Analysis of a Large Clinical Database / A. Feng, X. Ao, N. Zhou [et al.] // *International Journal of Clinical Practice*. – 2022. – Vol. 2022, № 1 : 5435656. – <https://doi.org/10.1155/2022/5435656>.
19. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis / M. B. Zilio, T. F. Eyff, A. L. F. Azeredo-Da-Silva [et al.] // *HPB*. – 2019. – Vol. 21, № 3. – P. 259–267. – <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.08.003>.
20. Acute pancreatitis / L. Boxhoorn, R. P. Voermans, S. A. W. Bouwense [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396, № 10252. – P. 726–734. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31310-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31310-6).
21. Acute pancreatitis induces a transient hypercoagulable state in murine models / P. Rao, B. Niemann, B. Szeligo [et al.] // *Pancreatology*. – 2023. – Vol. 23, № 3. – P. 306–313. – <https://doi.org/10.1016/j.pan.2023.02.007>.
22. Acute pancreatitis: 31-Year trends in incidence and mortality – A Danish population-based cohort study / J. S. Knudsen, U. Heide-Jørgensen, F. V. Mortensen [et al.] // *Pancreatology*. – 2020. – Vol. 20, № 7. – P. 1332–1339. – <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.09.011>.

23. Acute Pancreatitis: Clinical and Morphologic Classification / M. G. Gracia Muñoz, A. H. Pérez Segovia, I. Zamora Tapia [et al.] // *RadioGraphics*. – 2025. – Vol. 45, № 5 : e240130. – <https://doi.org/10.1148/rg.240130>.
24. Acute pancreatitis: mechanisms and therapeutic approaches / Q. Hu, Y. Hu, C. Tan [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2026. – Vol. 11 : 15. – <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02394-6>.
25. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis / S. Tenner, S. S. Vege, S. G. Sheth [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2024. – Vol. 119, № 3. – P. 419–437. – <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002645>.
26. Anti-Inflammatory Effects of Heparin and Its Derivatives: A Systematic Review / S. Mousavi, M. Moradi, T. Khorshidahmad, M. Motamedi // *Advances in Pharmacological Sciences*. – 2015. – Vol. 2015 : 507151. – <https://doi.org/10.1155/2015/507151>.
27. Bai, J. Interleukin-22 Attenuates Acute Pancreatitis-Associated Intestinal Mucosa Injury in Mice via STAT3 Activation / J. Bai, J. Bai, M. Yang // *Gut and Liver*. – 2021. – Vol. 15, № 5. – P. 771–781. – <https://doi.org/10.5009/gnl20210>.
28. Bastian, B. Analysis of C-Reactive Protein (CRP) Levels in Venous and Capillary Blood Samples with Immunospectrophotometric Methods / B. Bastian, I. Sari, F. P. Pratama // *Medicra (Journal of Medical Laboratory Science/Technology)*. – 2022. – Vol. 5, № 1. – P. 1–5. – <https://doi.org/10.21070/medicra.v5i1.1622>.
29. Bhowmick, M. Correlation of Inflammatory Biomarkers (Interleukin-6, Interleukin-8, and Tumor Necrosis Factor-alpha) with Severity of Acute Pancreatitis / M. Bhowmick, M. Lal, A. Kumawat // *Indian Journal of Medical Specialities*. – 2024. – Vol. 15, № 4. – P. 235–239. – https://doi.org/10.4103/injms.injms_194_23.
30. C-Reactive Protein as a Predictor of Complicated Acute Pancreatitis: Reality or a Myth? / R. Ahmad, K. M. Bhatti, M. Ahmed [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 11 : e19265. – <https://doi.org/10.7759/cureus.19265>.
31. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points / F. S. Cardoso, L. B. Ricardo, A. M. Oliveira [et al.] //

European Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2013. – Vol. 25, № 7. – P. 784–789. – <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32835fd3f0>.

32. Calcium entry channels and their role in the pathogenesis of acute pancreatitis / D. Liao, Z. Li, Z. Sun [et al.] // Cell Investigation. – 2026. – Vol. 2, № 1 : 100050. – <https://doi.org/10.1016/j.clnves.2025.100050>.

33. Ćeranić, D. B. Interleukins and inflammatory markers are useful in predicting the severity of acute pancreatitis / D. B. Ćeranić, M. Zorman, P. Skok // Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 99–105. – <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4253>.

34. Chaiqin Chengqi Decoction decreases IL-6 levels in patients with acute pancreatitis / L. Wang, Y. Li, Q. Ma [et al.] // Journal of Zhejiang University Science B. – 2011. – Vol. 12, № 12. – P. 1034–1040. – <https://doi.org/10.1631/jzus.B1000406>.

35. Chen, X. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of acute pancreatitis / X. Chen, R. Zhong, B. Hu // Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. – 2025. – Vol. 24, № 1. – P. 76–83. – <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2023.12.008>.

36. Cholesterol, Urea Nitrogen, CRP, And IL-4 as Independent Predictors for Severe Acute Pancreatitis: A Retrospective Study / Y. Chen, J. Mo, G. Qiao, Y. He // Eurasian Journal of Emergency Medicine. – 2025. – Vol. 24, № 4. – P. 293–299. – <https://doi.org/10.4274/eajem.galenos.2025.39112>.

37. Chooklin, S. Interleukin-22 in acute pancreatitis: Balancing damage and repair / S. Chooklin // Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. – 2026. – <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2026.02.003>.

38. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 102–111. – <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.

39. Clinical evaluation of serum interleukin 10 in patients with acute pancreatitis / X. Han, Y. Zhang, Y. Wang, M. Jia // Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. – 2003. – Vol. 2, № 1. – P. 135–138.

40. Clinical significance of PCT, CRP, IL-6, NLR, and TyG Index in early diagnosis and severity assessment of acute pancreatitis: A retrospective analysis / X. Xinyu, Z. Jiang, A. Qing [et al.] // *Scientific Reports*. – 2025. – Vol. 15, № 1 : 2924. – <https://doi.org/10.1038/s41598-025-86664-x>.

41. Clinical usefulness of scoring systems to predict severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis with pre and post-test probability assessment / G. Capurso, R. Ponz de Leon Pisani, G. Lauri [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2023. – Vol. 11, № 9. – P. 825–836. – <https://doi.org/10.1002/ueg2.12464>.

42. Clinical value of BISAP score combined with CRP and NLR in evaluating the severity of acute pancreatitis / F. Lu, Y. Zhang, J. Yu [et al.] // *Medicine*. – 2023. – Vol. 102, № 45 : e35934. – <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035934>.

43. Coagulopathy and acute pancreatitis: pathophysiology and clinical treatment / L. Li, Q. Tan, X. Wu [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Vol. 15 : 1477160. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1477160>.

44. Colonic interleukin-22 protects intestinal mucosal barrier and microbiota abundance in severe acute pancreatitis / M. Jin, H. Zhang, M. Wu [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2022. – Vol. 36, № 3 : e22174. – <https://doi.org/10.1096/fj.202101371R>.

45. Combination of the BISAP Score and miR-155 is Applied in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis / B. Wu, J. Yang, Y. Dai, L. Xiong // *International Journal of General Medicine*. – 2022. – Vol. 15. – P. 7467–7474. – <https://doi.org/10.2147/IJGM.S384068>.

46. Combined detection of procalcitonin, heparin-binding protein, and interleukin-6 is a promising assay to diagnose and predict acute pancreatitis / Y. Zhong, Z. Yu, L. Wang, X. Yang // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2021. – Vol. 35, № 8 : e23869. – <https://doi.org/10.1002/jcla.23869>.

47. Comparative evaluation of harmless acute pancreatitis score (HAPS) and bedside index of severity in acute pancreatitis (BISAP) scoring system in the stratification of prognosis in acute pancreatitis / D. Gupta, N. S. Mandal, J. K. Arora, R. K. Soni // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 12 : e32540. – <https://doi.org/10.7759/cureus.32540>.

48. Comparative study of the outcome between alcohol and gallstone pancreatitis in a high-volume tertiary care center / J. Samanta, N. Dhaka, P. Gupta [et al.] // JGH Open. – 2019. – Vol. 3, № 4. – P. 338–343. – <https://doi.org/10.1002/jgh3.12169>.

49. Comparison of Interleukin-6, C-Reactive Protein, Procalcitonin, and the Computed Tomography Severity Index for Early Prediction of Severity of Acute Pancreatitis / I. R. Cho, M. Y. Do, S. Y. Han [et al.] // Gut and Liver. – 2023. – Vol. 17, № 4. – P. 629–637. – <https://doi.org/10.5009/gnl220356>.

50. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis / A. K. Khanna, S. Meher, S. Prakash [et al.] // HPB Surgery. – 2013. – Vol. 2013 : 367581. – <https://doi.org/10.1155/2013/367581>.

51. Computed Tomography Severity Index vs. Other Indices in the Prediction of Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: A Predictive Accuracy Meta-analysis / A. Mikó, É. Vigh, P. Mátrai [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2019. – Vol. 10 : 1002. – <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01002>.

52. Correlation Between Severity of Illness and Levels of Free Triiodothyronine, Interleukin-6, and Interleukin-10 in Patients with Acute Pancreatitis / F. Tian, T. Lin, Q. Zhu [et al.] // Medical Science Monitor. – 2022. – Vol. 28 : e933230. – <https://doi.org/10.12659/MSM.933230>.

53. Cuthbertson, C. M. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis / C. M. Cuthbertson, C. Christophi // British Journal of Surgery. – 2006. – Vol. 93, № 5. – P. 518–530. – <https://doi.org/10.1002/bjs.5316>.

54. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra [et al.] // Chest. – 1992. – Vol. 101, № 6. – P. 1644–1655. – <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>.

55. Development and validation of a novel prognostic score based on thrombotic and inflammatory biomarkers for predicting 28-day adverse outcomes in patients with

acute pancreatitis / T. Han, T. Cheng, Y. Liao [et al.] // Journal of Inflammation Research. – 2022. – Vol. 15. – P. 395–408. – <https://doi.org/10.2147/JIR.S344446>.

56. Diagnostic accuracy of interleukin-6 as a biomarker for early prediction of severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis / S. Kumar, T. Aziz, R. Kumar [et al.] // Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2025. – Vol. 14, № 2. – P. 667–674. – https://doi.org/10.4103/jfmmpc.jfmmpc_1366_24.

57. Diagnostic value of CRP for predicting the severity of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / H. Wu, B. Liao, T. Ji [et al.] // Biomarkers. – 2024. – Vol. 29, № 7. – P. 494–503. – <https://doi.org/10.1080/1354750X.2024.2415463>.

58. Different profile of cytokine synthesis according to the severity of acute pancreatitis / R. Laveda, J. Martinez, C. Munoz [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2005. – Vol. 11, № 34. – P. 5309–5313. – <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i34.5309>.

59. Does the Automatic Measurement of Interleukin 6 Allow for Prediction of Complications during the First 48 h of Acute Pancreatitis? / W. Kolber, P. Dumnicka, M. Maraj [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19, № 6 : 1820. – <https://doi.org/10.3390/ijms19061820>.

60. Early laboratory biomarkers for severity in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / F. F. van den Berg, A. C. de Bruijn, H. C. van Santvoort [et al.] // Pancreatology. – 2020. – Vol. 20, № 7. – P. 1302–1311. – <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.09.007>.

61. Early Spontaneous Abdominal Bleeding is associated with Poor Outcome in Moderate to Severe Acute Pancreatitis Patients: A Propensity Matched Study / Y. Chen, J. Zhou, G. Li [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7 : 42607. – <https://doi.org/10.1038/srep42607>.

62. Effect of early antibiotic treatment strategy on prognosis of acute pancreatitis / Y. Wen, L. Xu, D. Zhang [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2023. – Vol. 23, № 1 : 431. – <https://doi.org/10.1186/s12876-023-03070-1>.

63. Effectiveness and safety of low molecular weight heparin in the management of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / M. Podda, V.

Murzi, P. Marongiu [et al.] // World Journal of Emergency Surgery. – 2024. – Vol. 19, № 1 : 30. – <https://doi.org/10.1186/s13017-024-00558-3>.

64. Evaluation of Prognostic Factors of Severity in Acute Biliary Pancreatitis / P. Silva-Vaz, A. M. Abrantes, S. Morgado-Nunes [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 12 : 4300. – <https://doi.org/10.3390/ijms21124300>.

65. Fire in the belly: A scoping review of the immunopathological mechanisms of acute pancreatitis / K. Venkatesh, H. Glenn, A. Delaney [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 13 : 1077414. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1077414>.

66. Formanchuk, T. Clinical and simple laboratory data associated with fatal outcomes in patients with acute pancreatitis / T. Formanchuk, V. Shaprinskiy, A. Formanchuk // Acta Facultatis Medicae Naissensis. – 2022. – Vol. 39, № 1. – P. 14–22. – <https://doi.org/10.5937/afmnai39-32308>.

67. Global and regional burden of pancreatitis: epidemiological trends, risk factors, and projections to 2050 from the global burden of disease study 2021 / T. Li, C. Qin, B. Zhao [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2024. – Vol. 24 : 398. – <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03481-8>.

68. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies / A. Y. Xiao, M. L. Y. Tan, L. M. Wu [et al.] // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 45–55. – [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30004-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30004-8).

69. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis / J. P. Iannuzzi, J. A. King, J. H. Leong [et al.] // Gastroenterology. – 2022. – Vol. 162, № 1. – P. 122–134. – <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.043>.

70. Goel, K. S. Evaluation of clinical profile of acute pancreatitis in a tertiary centre / K. S. Goel, G. Garg, S. L. Singla // International Surgery Journal. – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. 583–588. – <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20210368>.

71. Gou, Y. Changes in coagulation indices and D-dimer levels in hypertriglyceridemic acute pancreatitis and their value in predicting disease severity / Y. Gou, L. Yao, J. Cao // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2023. – Vol. 48, № 7. – P. 1050–1058. – <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2023.230155>.

72. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy / H. J. Schünemann, R. A. Mustafa, J. Brozek [et al.] // *Journal of Clinical Epidemiology.* – 2020. – Vol. 122. – P. 129–141. – <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.12.020>.

73. Gu, K. A Novel NPR48-Based Model for Early Prediction of Severe Acute Pancreatitis: Development and Multicenter Validation in Comparison with Traditional Clinical Scores / K. Gu, L. Ye // *Journal of Inflammation Research.* – 2025. – Vol. 18. – P. 14307–14324. – <https://doi.org/10.2147/JIR.S544209>.

74. Hagjer, S. Evaluation of the BISAP scoring system in prognostication of acute pancreatitis - A prospective observational study / S. Hagjer, A. Kumar // *International Journal of Surgery.* – 2018. – Vol. 54. – P. 76–81. – <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.04.026>.

75. High plasma levels of the pro-inflammatory cytokine IL-22 and the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1ra in acute pancreatitis / P. Vasseur, I. Devaure, J. Sellier [et al.] // *Pancreatology.* – 2014. – Vol. 14, № 6. – P. 465–469. – <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.08.005>.

76. Higher Inpatient Morbidity and Mortality in Biliary Pancreatitis Compared to Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis: A Nationwide Retrospective Study / H. Shaka, J. C. Asotibe, I. Achebe, G. Pudasaini // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12, № 9 : e10351. – <https://doi.org/10.7759/cureus.10351>.

77. Higher Thrombin-Antithrombin III Complex Levels May Indicate Severe Acute Pancreatitis / S. Fidan, M. Erkut, A. M. Cosar [et al.] // *Digestive Diseases.* – 2018. – Vol. 36, № 3. – P. 244–251. – <https://doi.org/10.1159/000485613>.

78. Identification of early derangements of coagulation, hematological and biochemical profiles in patients with acute pancreatitis / C. Fan, Y. Song, X. Wang [et

al.] // *Clinical Biochemistry*. – 2022. – Vol. 109–110. – P. 37–43. – <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2022.08.005>.

79. IL-6 and CRP are superior in early differentiation between mild and non-mild acute pancreatitis / H. Sternby, H. Hartman, D. Johansen [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – Vol. 17, № 4. – P. 550–554. – <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.05.392>.

80. Immune markers of severe acute pancreatitis / P. J. Lee, G. I. Papachristou, C. Speake, A. Lacy-Hulbert // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2024. – Vol. 40, № 5. – P. 389–395. – <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000001053>.

81. Immune response mechanisms in acute and chronic pancreatitis: strategies for therapeutic intervention / J. Glaubitz, S. Asgarbeik, R. Lange [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14 : 1279539. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1279539>.

82. Impact of low-molecular-weight heparin in the treatment of moderately severe and severe acute pancreatitis; a randomized, single blind, phase 3 control trial / B. Patil, L. N. Meena, D. C. Sharma [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2022. – Vol. 101 : 106621. – <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2022.106621>.

83. Interleukin 8 and hepatocyte growth factor in predicting development of severe acute pancreatitis / A. K. Penttilä, O. Lindström, J. Hästbacka [et al.] // *Cogent Medicine*. – 2017. – Vol. 4, № 1 : 1396634. – <https://doi.org/10.1080/2331205X.2017.1396634>.

84. Interleukin-22 alleviates arginine-induced pancreatic acinar cell injury via the regulation of intracellular vesicle transport system: Evidence from proteomic analysis / Q. Xu, X. Fu, Z. Xiu [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2023. – Vol. 26, № 6 : 578. – <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12277>.

85. Interleukin-22 Alleviates Caerulein-Induced Acute Pancreatitis by Activating AKT/mTOR Pathway / X. Fu, Z. Xiu, Q. Xu [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2024. – Vol. 69, № 5. – P. 1691–1700. – <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08360-6>.

86. Interleukin-6 is a useful marker for early prediction of the severity of acute pancreatitis / T. Inagaki, M. Hoshino, T. Hayakawa [et al.] // *Pancreas*. – 1997. – Vol. 14, № 1. – P. 1–8. – <https://doi.org/10.1097/00006676-199701000-00001>.

87. Interleukin-6 is better than C-reactive protein for the prediction of infected pancreatic necrosis and mortality in patients with acute pancreatitis / J. Li, Z. Chen, L. Li [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2022. – Vol. 12 : 933221. – <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.933221>.

88. Interleukin-6 significantly improves predictive value of systemic inflammatory response syndrome for predicting severe acute pancreatitis / S. Jain, S. Midha, S. J. Mahapatra [et al.] // *Pancreatology*. – 2018. – Vol. 18, № 5. – P. 500–506. – <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.002>.

89. Interleukins: pathophysiological role in acute pancreatitis / S. Rafaqat, D. Patoulas, A. H. Behnouch [et al.] // *Archives of Medical Science*. – 2024. – Vol. 20, № 1. – P. 138–156. – <https://doi.org/10.5114/aoms/178183>.

90. Kim, K. Predictors of Severity of Acute Pancreatitis / K. Kim, S. B. Kim // *Gut and Liver*. – 2023. – Vol. 17, № 4. – P. 493–494. – <https://doi.org/10.5009/gnl230235>.

91. Lee, D. W. Predicting Severity of Acute Pancreatitis / D. W. Lee, C. M. Cho // *Medicina*. – 2022. – Vol. 58, № 6 : 787. – <https://doi.org/10.3390/medicina58060787>.

92. Lee, P. J. New insights into acute pancreatitis / P. J. Lee, G. I. Papachristou // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2019. – Vol. 16, № 8. – P. 479–496. – <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2>.

93. Liang, W. The role of thromboelastogram (TEG) and routine coagulation indexes in evaluating the severity of acute pancreatitis in the early stage of onset / W. Liang, T. Liu, M. Gong // *Signa Vitae*. – 2023. – Vol. 19, № 3. – P. 132–136. – <https://doi.org/10.22514/sv.2023.029>.

94. Low molecular weight heparin treatment of acute moderate and severe pancreatitis: A randomized, controlled, open-label study / M. Tozlu, Y. Kayar, A. T. İnce [et al.] // *Turkish Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 30, № 1. – P. 81–87. – <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.18583>.

95. Luo, Y. Improvement of APACHE II score system for disease severity based on XGBoost algorithm / Y. Luo, Z. Wang, C. Wang // BMC Medical Informatics and Decision Making. – 2021. – Vol. 21, № 1 : 237. – <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01591-x>.
96. Mechanisms of interleukin-22's beneficial effects in acute pancreatitis / C. Huan, D. Kim, P. Ou [et al.] // World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 108–116. – <https://doi.org/10.4291/wjgp.v7.i1.108>.
97. Metri, A. Predicting the severity of acute pancreatitis: Current approaches and future directions / A. Metri, N. Bush, V. K. Singh // Surgery Open Science. – 2024. – Vol. 19. – P. 109–117. – <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2024.03.012>.
98. Mitochondrial dysfunction in pancreatic acinar cells: mechanisms and therapeutic strategies in acute pancreatitis / F. Chen, K. Xu, Y. Han [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2024. – Vol. 15 : 1503087. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1503087>.
99. Multifactorial Scores and Biomarkers of Prognosis of Acute Pancreatitis: Applications to Research and Practice / P. Silva-Vaz, A. M. Abrantes, M. Castelo-Branco [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 1 : 338. – <https://doi.org/10.3390/ijms21010338>.
100. Neutrophil-derived IL-10 increases CVB3-induced acute pancreatitis pathology via suppressing CD8⁺T cell activation while increasing macrophage STAT3-IL-6 cascade / Y. Yang, Z. Sun, J. Li [et al.] // Cytokine. – 2024. – Vol. 184 : 156784. – <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156784>.
101. Orbelian, L. The Role of Inflammatory and Hemostatic Markers in the Prediction of Severe Acute Pancreatitis: An Observational Cohort Study / L. Orbelian, N. Trembach, V. Durlshter // Recent Advances in Inflammation & Allergy Drug Discovery. – 2025. – Vol. 19, № 3. – P. 428–440. – <https://doi.org/10.2174/0127722708356543241209060544>.
102. Outcome of Acute Pancreatic and Peripancreatic Collections Occurring in Patients With Acute Pancreatitis / M. Manrai, R. Kochhar, V. Gupta [et al.] // Annals of

Surgery. – 2018. – Vol. 267, № 2. – P. 357–363. – <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002065>.

103. Overview of the cellular and immune mechanisms involved in acute pancreatitis: In search of new prognosis biomarkers / A. Mititelu, A. Grama, M.-C. Colceriu, T. L. Pop // *Expert Reviews in Molecular Medicine*. – 2025. – Vol. 27 : e9. – <https://doi.org/10.1017/erm.2024.40>.

104. Pancreatic beta-cell IL-22 receptor deficiency induces age-dependent dysregulation of insulin biosynthesis and systemic glucose homeostasis / H. Sajiir, K. Y. Wong, A. Müller [et al.] // *Nature Communications*. – 2024. – Vol. 15, № 1 : 4527. – <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48320-2>.

105. Pancreatic Necrosis Infection as a Determinant of Multiple Organ Failure and Mortality in Acute Pancreatitis / I. A. Kryvoruchko, V. V. Boyko, M. Sartelli [et al.] // *Pathogens*. – 2023. – Vol. 12, № 3 : 428. – <https://doi.org/10.3390/pathogens12030428>.

106. Perretti, M. Heparin and inflammation: a new use for an old GAG? / M. Perretti, C. P. Page // *Gut*. – 2000. – Vol. 47, № 1. – P. 14–15. – <https://doi.org/10.1136/gut.47.1.14>.

107. Prediction Models of Severity in Acute Biliary Pancreatitis / I. Ratiu, R. Bende, C. Nica [et al.] // *Diagnostics*. – 2025. – Vol. 15, № 2 : 126. – <https://doi.org/10.3390/diagnostics15020126>.

108. Prediction of acute pancreatitis severity via the combined analysis of inflammatory biomarkers and coagulation parameters / S. Tesic Rajkovic, B. Radovanovic Dinic, M. Djordjević [et al.] // *Romanian Review of Laboratory Medicine*. – 2017. – Vol. 25, № 3. – P. 237–244. – <https://doi.org/10.1515/rrlm-2017-0022>.

109. Prediction of Multiple Organ Failure Complicated by Moderately Severe or Severe Acute Pancreatitis Based on Machine Learning: A Multicenter Cohort Study / F. Xu, X. Chen, C. Li [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2021. – Vol. 2021, № 1 : 5525118. – <https://doi.org/10.1155/2021/5525118>.

110. Prediction of Outcome in Acute Pancreatitis by the qSOFA and the New ERAP Score / S. Rasch, E.-M. Pichlmeier, V. Phillip [et al.] // *Digestive Diseases and*

Sciences. – 2022. – Vol. 67, № 4. – P. 1371–1378. – <https://doi.org/10.1007/s10620-021-06945-z>.

111. Predictive Value of Antithrombin III and d-Dimer in the Development of Moderate-To-Severe Acute Pancreatitis: A Prospective, Observational Study (AT-PROPANC) / F. Garcia Borobia, R. Flores Clotet, N. Bejarano Gonzalez [et al.] // *Pancreas*. – 2023. – Vol. 52, № 4. – P. e241–e248. – <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000002245>.

112. Predictive value of serum chlorine and interleukin-6 combined with coagulation indexes on severity of severe acute pancreatitis / H. Cui, C. Mei, M. Cui [et al.] // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. – 2022. – Vol. 34, № 12. – P. 1301–1304. – <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121430-20220916-00844>.

113. Predictive value of the Ranson and BISAP scoring systems for the severity and prognosis of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis / J. Zhu, L. Wu, Y. Wang [et al.] // *PLOS ONE*. – 2024. – Vol. 19, № 4 : e0302046. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302046>.

114. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis / J. H. Ranson, K. M. Rifkind, D. F. Roses [et al.] // *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. – 1974. – Vol. 139, № 1. – P. 69–81.

115. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis / C. C. Chen, S. S. Wang, F. Y. Lee [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 94, № 1. – P. 213–218. – <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00709.x>.

116. Prophylactic low-molecular-weight heparin administration protected against severe acute pancreatitis partially by VEGF/Flt-1 signaling in a rat model / S. Li, S. Zhang, R. Li [et al.] // *Human & Experimental Toxicology*. – 2020. – Vol. 39, № 10. – P. 1345–1354. – <https://doi.org/10.1177/0960327120919469>.

117. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies / P. F. Whiting, A. W. S. Rutjes, M. E. Westwood [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 155, № 8. – P. 529–536. – <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>.

118. Randomized controlled trials of low molecular weight heparin in non-mild acute pancreatitis: A systemic review and meta-analysis / K. He, Y. Zhang, K. Song [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2023. – Vol. 221. – P. 26–29. – <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.11.012>.

119. Rao, S. A. Interleukin-6: An Early Predictive Marker for Severity of Acute Pancreatitis / S. A. Rao, A. R. Kunte // *Indian Journal of Critical Care Medicine*. – 2017. – Vol. 21, № 7. – P. 424–428. – https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_478_16.

120. Role of Interleukin 6 in Acute Pancreatitis: A Possible Marker for Disease Prognosis / A. Mititelu, A. Grama, M.-C. Colceriu [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, № 15 : 8283. – <https://doi.org/10.3390/ijms25158283>.

121. Role of interleukin-6, interleukin-8, and β 2-microglobulin in assessment of severity of pancreatitis / A. S. El-Gamal, N. F. Osman, Y. M. AlKhateap, A. M. Maarek // *Menoufia Medical Journal*. – 2020. – Vol. 33, № 4. – P. 1335–1340.

122. Role of Serum Interleukin-6 and C-reactive Protein in Early Prediction of Severe Acute Pancreatitis / R. B. Kumar, T. Karim, A. Jain [et al.] // *Journal of West African College of Surgeons*. – 2022. – Vol. 12, № 4. – P. 20–26. – https://doi.org/10.4103/jwas.jwas_186_22.

123. Schulz, K. F. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials / K. F. Schulz, D. G. Altman, D. Moher // *BMJ*. – 2010. – Vol. 340 : c332. – <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>.

124. Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis / C. C. Chen, S. S. Wang, R. H. Lu [et al.] // *Gut*. – 1999. – Vol. 45, № 6. – P. 895–899. – <https://doi.org/10.1136/gut.45.6.895>.

125. Serum interleukin-10 in human acute pancreatitis / R. Pezzilli, P. Billi, R. Miniero, B. Barakat // *Digestive Diseases and Sciences*. – 1997. – Vol. 42, № 7. – P. 1469–1472. – <https://doi.org/10.1023/A:1018814710291>.

126. Serum Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor α and C-reactive Protein in Early Prediction of Severity of Acute Pancreatitis / C.-F. Jiang, Y.-C. Shiau, K.-W. Ng,

S.-W. Tan // Journal of the Chinese Medical Association. – 2004. – Vol. 67, № 9. – P. 442–446.

127. Sindato, E. M. Acute Pancreatitis: A Narrative Review / E. M. Sindato // Cureus. – 2025. – Vol. 17, № 12 : e99233. – <https://doi.org/10.7759/cureus.99233>.

128. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials / A.-W. Chan, J. M. Tetzlaff, D. G. Altman [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2013. – Vol. 158, № 3. – P. 200–207. – <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583>.

129. Step-up approach for the management of pancreatic necrosis: a review of the literature / M. K. Sion, K. A. Davis // Trauma Surgery & Acute Care Open. – 2019. – Vol. 4, № 1 : e000308. – <https://doi.org/10.1136/tsaco-2019-000308>.

130. TH1 and TH2 Cytokine Profiles as Predictors of Severity in Acute Pancreatitis / A. Rodriguez-Nicolas, A. Martínez-Chamorro, P. Jiménez [et al.] // Pancreas. – 2018. – Vol. 47, № 4. – P. 400–405. – <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001006>.

131. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study / B. U. Wu, R. S. Johannes, X. Sun [et al.] // Gut. – 2008. – Vol. 57, № 12. – P. 1698–1703. – <https://doi.org/10.1136/gut.2008.152702>.

132. The epidemiology of idiopathic acute pancreatitis, analysis of the nationwide inpatient sample from 1998 to 2007 / Y. Chen, Y. Zak, T. Hernandez-Boussard [et al.] // Pancreas. – 2013. – Vol. 42, № 1. – P. 1–5. – <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182572d3a>.

133. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories, 1990–2019 / C. L. Li, M. Jiang, C. Q. Pan [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2021. – Vol. 21, № 1 : 332. – <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01906-2>.

134. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe / S. E. Roberts, S. Morrison-Rees, A. John [et al.] // Pancreatology. – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 155–165. – <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.005>.

135. The initial course of IL1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ and TNF- α with regard to severity grade in acute pancreatitis / H. Sternby, H. Hartman, H. Thorlacius, S. Regnér // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, № 4 : 591. – <https://doi.org/10.3390/biom11040591>.

136. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications / P. Dumnicka, D. Maduzia, P. Ceranowicz [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18, № 2 : 354. – <https://doi.org/10.3390/ijms18020354>.

137. The predictive value of C-reactive protein (CRP) in acute pancreatitis - is interval change in CRP an additional indicator of severity? / A. D. Stirling, N. R. Moran, M. E. Kelly [et al.] // *HPB*. – 2017. – Vol. 19, № 10. – P. 874–880. – <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.06.001>.

138. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews / M. J. Page, J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt [et al.] // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372 : n71. – <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

139. The Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment Score Is Prognostic of Pancreatitis Severity in Patients With Alcohol-Induced Pancreatitis / J. Wagner, Y. Y. Hernández Blanco, A. Yu [et al.] // *Pancreas*. – 2022. – Vol. 51, № 6. – P. 694–699. – <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000002095>.

140. The relationship between inflammatory cytokines and in-hospital complications of acute pancreatitis / J. Yao, S. Zhang, F. Zhou [et al.] // *Immunity, Inflammation and Disease*. – 2024. – Vol. 12, № 2 : e1203. – <https://doi.org/10.1002/iid3.1203>.

141. The Role of IL-6, 8, and 10, sTNF α , CRP, and Pancreatic Elastase in the Prediction of Systemic Complications in Patients with Acute Pancreatitis / E. Fisic, G. Poropat, L. Bilic-Zulle [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2013. – Vol. 2013 : 282645. – <https://doi.org/10.1155/2013/282645>.

142. The role of Interleukin-22 in severe acute pancreatitis / H. Yang, R. Cao, F. Zhou [et al.] // *Molecular Medicine*. – 2024. – Vol. 30, № 1 : 60. – <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00826-7>.

143. The role of predictive and prognostic values of inflammatory markers in acute pancreatitis: a narrative review / S. Rafaqat, A. Sattar, F. Anjum [et al.] // *Journal of Pancreatology*. – 2024. – Vol. 7, № 1. – P. 72–85. – <https://doi.org/10.1097/JP9.0000000000000145>.

144. The Short- and Long-Term Burden of Acute Pancreatitis in the United States: A Retrospective Cohort Study / S. Pokras, M. Ray, S. Zheng [et al.] // *Pancreas*. – 2021. – Vol. 50, № 3. – P. 330–340. – <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001757>.

145. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure / J.-L. Vincent, R. Moreno, J. Takala [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 1996. – Vol. 22, № 7. – P. 707–710. – <https://doi.org/10.1007/BF01709751>.

146. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies / E. von Elm, D. G. Altman, M. Egger [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 147, № 8. – P. 573–577. – <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.

147. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour [et al.] // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810. – <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.

148. The value of LAR and IL-6 in early diagnosis and prognostic assessment of severe acute pancreatitis / L. Xu, M. Lin, C. Liu, G. Zhu // *Nutrition Clinique et Métabolisme*. – 2025. – Vol. 39, № 2. – P. 142–148. – <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2025.04.002>.

149. Thrombo-Inflammatory Prognostic Scores Improve BISAP-Based Risk Stratification in Acute Pancreatitis Patients: A Retrospective Cohort Study / T. Han, T. Cheng, Y. Liao [et al.] // *Journal of Inflammation Research*. – 2022. – Vol. 15. – P. 3323–3335. – <https://doi.org/10.2147/JIR.S366246>.

150. Timing and impact of infections in acute pancreatitis / M. G. Besselink, H. C. van Santvoort, M. A. Boermeester [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2009. – Vol. 96, № 3. – P. 267–273. – <https://doi.org/10.1002/bjs.6447>.

151. To evaluate the effectiveness and usefulness of qSOFA scoring in predicting mortality in acute pancreatitis – A teaching institute study / S. Toppo, R. C. Besra, N. Mardi [et al.] // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. – 2025. – Vol. 14, № 8. – P. 3233–3238. – https://doi.org/10.4103/jfmipc.jfmipc_1324_24.

152. Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement / G. S. Collins, J. B. Reitsma, D. G. Altman [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 162, № 1. – P. 55–63. – <https://doi.org/10.7326/M14-0697>.

153. Understanding the Role of NLRP3 Inflammasome in Acute Pancreatitis / K. Papantoniou, I. Aggeletopoulou, C. Michailides [et al.] // *Biology*. – 2024. – Vol. 13, № 11 : 945. – <https://doi.org/10.3390/biology13110945>.

154. Worldwide Variations in Demographics, Management, and Outcomes of Acute Pancreatitis / B. Matta, A. Gougol, X. Gao [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 1567–1575.e2. – <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.017>.

155. Xu, F. Value of serum CRP and IL-6 Assays combined with Pancreatitis activity scoring system for assessing the severity of patients with acute pancreatitis / F. Xu, X. Hu, S. L. Li // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2024. – Vol. 40, № 1. – P. 145–149. – <https://doi.org/10.12669/pjms.40.1.7550>.

156. Yadav, D. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer / D. Yadav, A. B. Lowenfels // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144, № 6. – P. 1252–1261. – <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.068>.

157. Yang, Y. X. Evaluating the Ability of the Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis Score to Predict Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis / Y. X. Yang, L. Li // *Medical Principles and Practice*. – 2016. – Vol. 25, № 2. – P. 137–142. – <https://doi.org/10.1159/000441003>.

158. Zhang, J. Interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-10 in estimating the severity of acute pancreatitis: an updated meta-analysis / J. Zhang, J. Niu, J. Yang // *Hepatogastroenterology*. – 2014. – Vol. 61, № 129. – P. 215–220.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1. Дизайн и этапы диссертационной работы.....	35
Рисунок 1. Включение пациентов в ретроспективное исследование.....	37
Рисунок 2. Включение пациентов в проспективное исследование по разработке модели риска.....	39
Рисунок 3. Включение пациентов в проспективное исследование по валидации модели риска.....	40
Рисунок 4. Включение пациентов в проспективное рандомизированное исследование.....	41
Рисунок 5. Схема включения исследований в мета-анализ.....	43
Таблица 2. Основные методы оценки, применённые в диссертационной работе.....	45
Таблица 3. Основные характеристики групп по этиологии ОП.....	56
Таблица 4. Оцениваемые прогностические параметры и исход.....	57
Рисунок 6. Кривые выживаемости пациентов в исследуемых группах.....	59
Таблица 5. Отношения рисков летального исхода в исследуемых группах.....	59
Рисунок 7. Прогностическая ценность шкал в общей когорте по данным ROC-анализа.....	60
Таблица 6. Попарное сравнение прогностических методов в общей когорте....	61
Рисунок 8. ROC-кривые для подгруппы алкогольно-алиментарного острого панкреатита.....	61
Рисунок 9. ROC-кривые для подгруппы билиарного острого панкреатита.....	62
Рисунок 10. ROC-кривая для критериев SIRS в подгруппе травматического острого панкреатита.....	62
Рисунок 11. Оценка риска систематической ошибки.....	64
Таблица 7. Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор.....	65
Рисунок 12. Процентное распределение риска.....	70

Рисунок 13. Лесовидный график, представляющий AUROC для ИЛ-6.....	71
Таблица 8. Мета-регрессия исследований по оценке прогностической ценности ИЛ-6.....	72
Рисунок 14. Иерархическая обобщённая ROC-кривая (HSROC) для ИЛ-6 в прогнозе тяжёлого острого панкреатита.....	73
Рисунок 15. Иерархическая обобщённая ROC-кривая (HSROC) для ИЛ-6 в прогнозе тяжёлого острого панкреатита для исследования с точкой отсечения ≥ 100 пг/мл.....	74
Рисунок 16. Лесовидный график, представляющий AUROC для ИЛ-8.....	75
Таблица 9. Мета-регрессия исследований по оценке прогностической ценности ИЛ-8.....	75
Рисунок 17. Иерархическая обобщённая ROC-кривая (HSROC) для ИЛ-8 в прогнозе тяжёлого острого панкреатита.....	76
Рисунок 18. Иерархическая обобщённая ROC-кривая (HSROC) для ИЛ-8 в прогнозе тяжёлого острого панкреатита для исследований с точкой отсечения $\geq 39,55$ пг/мл.....	77
Таблица 10. Характеристики исследуемой группы.....	79
Таблица 11. Сравнение уровней интерлейкинов у пациентов с различной тяжестью заболевания.....	80
Рисунок 19. Динамика уровня ИЛ-6 в первые 48 часов заболевания.....	81
Рисунок 20. Динамика уровня ИЛ-22 в первые 48 часов заболевания.....	82
Таблица 12. Параметры системы гемостаза в зависимости от тяжести острого панкреатита.....	83
Таблица 13. Параметры гемостаза и прогностическая ценность отдельных показателей.....	84
Рисунок 21. ROC-кривые для уровня интерлейкинов.....	85
Рисунок 22. ROC-кривые для параметров гемостаза и изучаемых шкал.....	86
Таблица 14. Уравнение логистической регрессии.....	87
Таблица 15. Отношение шансов для выявленных предикторов.....	87
Рисунок 23. ROC-кривая комбинированной прогностической модели.....	88

Таблица 16. Сравнительная оценка ключевых предикторов у пациентов с тяжёлым и нетяжёлым течением.....	90
Таблица 17. Сравнение метрик модели при фиксированном и оптимальном пороге.....	90
Рисунок 24. ROC-кривая модели на внешней выборке.....	91
Рисунок 25. Сравнение калибровочных кривых до и после применения изотонической регрессии.....	92
Рисунок 26. Бутстреп-распределения AUC и Brier score при внешней валидации.....	93
Рисунок 27. График анализа принятия решений (DCA) для модели внешней валидации.....	94
Таблица 18. Исходные характеристики групп в рандомизированном исследовании.....	95
Таблица 19. Основные 28-суточные исходы в исследуемых группах.....	96
Таблица 20. Системные осложнения, потребность в оперативном вмешательстве и длительность госпитализации.....	96
Таблица 21. Нежелательные явления и показатели безопасности терапии.....	97

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А Акты внедрения

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
**«КРАЕВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №2»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

(ГБУЗ «ККБ №2»)

Стационар

Красных Партизан ул., д. 6, корпус 2
г. Краснодар, 350012
тел. (861) 222-01-62, тел./факс: (861) 222-02-17,
e-mail: stac@kkb2-kuban.ru
ИНН 2311010502

от _____ № _____
на № _____ от _____



АКТ ВНЕДРЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ МОДЕЛИ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

НАЗВАНИЕ СПОСОБА: комплексная модель раннего прогнозирования тяжести острого панкреатита на основе интегрированной оценки клинических, воспалительных и гемостазиологических показателей, разработанная в рамках выполнения диссертационного исследования «Совершенствование ранней диагностики и прогнозирования тяжести острого панкреатита».

АВТОРЫ ВНЕДРЕНИЯ: врач-хирург хирургического отделения ГБУЗ «ККБ №2» МЗ КК Орбелян Людмила Кареновна; заведующий кафедры хирургии №3 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Дурлештер Владимир Моисеевич.

ПРЕДЛОЖЕНИЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ в хирургическом отделении №1 с сентября 2025 года.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: применение разработанной модели позволило оптимизировать раннюю оценку тяжести острого панкреатита и на 30% повысить точность прогнозирования неблагоприятного течения заболевания. Выделение группы высокого риска способствует своевременному выбору индивидуальной тактики ведения пациента. Результаты оценки риска могут использоваться при решении вопроса о применении терапевтических доз эноксапарина натрия.

Заведующий хирургическим
отделением №1

Сахно В.Д.

Врач-хирург
хирургического отделения №1

Антинян К.Д.

Автор предложения

Орбелян Л.К.

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**«КРАЕВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №2»**

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

(ГБУЗ «ККБ №2»)

Стационар

Красных Партизан ул., д. 6, корпус 2

г. Краснодар, 350012

тел. (861) 222-01-62, тел \факс: (861) 222-02-17,

e-mail: stac@kkb2-kuban.ru

ИНН 2311010502

от _____ № _____
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач

ГБУЗ «ККБ №2»

Красная Л.С.А. Габриэль

2026г.



**АКТ ВНЕДРЕНИЯ
КОМПЛЕКСНОЙ МОДЕЛИ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ
ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

НАЗВАНИЕ СПОСОБА: комплексная модель раннего прогнозирования тяжести острого панкреатита на основе интегрированной оценки клинических, воспалительных и гемостазиологических показателей, разработанная в рамках выполнения диссертационного исследования «Совершенствование ранней диагностики и прогнозирования тяжести острого панкреатита».

АВТОРЫ ВНЕДРЕНИЯ: врач-хирург хирургического отделения ГБУЗ «ККБ №2» МЗ КК Орбеян Людмила Кареновна; заведующий кафедры хирургии №3 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Дурлештер Владимир Моисеевич.

ПРЕДЛОЖЕНИЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ в хирургическом отделении №5 с июля 2025 года.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: применение модели позволило более точно в ранние сроки выявлять пациентов высокого риска, своевременно усиливать клинический и лабораторно-инструментальный мониторинг, определять показания к лечению в условиях ОРИТ и индивидуализировать профилактику системных и локальных осложнений. Модель улучшила точность раннего прогнозирования тяжести течения острого панкреатита на 25%. У пациентов высокого риска результаты модели используются при рассмотрении вопроса о назначении терапевтических доз эноксапарина натрия.

Заведующий хирургическим
отделением №5

Щупляк С.В.

Врач-хирург
хирургического отделения №5

Тепляков П.Ю.

Автор предложения

Орбеян Л.К.

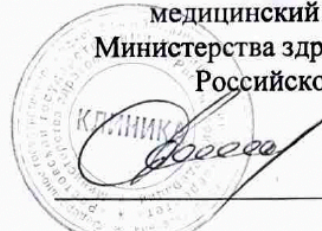
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
 федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение
 высшего образования
 «Ростовский государственный
 медицинский университет»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации
 (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России)

КЛИНИКА

344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29
 Телефоны: (863)250-41-02, 250-40-52
 Email: lech_chast@rostgmu.ru, <http://www.rostgmu-clinic.ru>

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по лечебной работе
 Федерального
 государственного бюджетного
 образовательного учреждения
 высшего образования
 «Ростовский государственный
 медицинский университет»
 Министерства здравоохранения
 Российской Федерации,
 В.П. Глухов



«11» августа 2026 года

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Данным актом подтверждаем, что «Комплексная модель раннего прогнозирования тяжести острого панкреатита», разработанная в рамках выполнения диссертационного исследования Орбеян Л.К., используется в повседневной работе врачами отделения хирургического клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России с сентября 2025 года.

Медико-социальная значимость метода: Сформулированные в исследовании практические рекомендации, могут быть применены в практической деятельности специалистов, занимающихся вопросами диагностики, лечения острого панкреатита. Внедрение модели обеспечило раннюю стратификацию пациентов с острым панкреатитом по риску развития тяжёлого течения заболевания и повысило точность прогнозирования на 20%. Использование модели способствует своевременному определению необходимости усиленного клинического и лабораторно-инструментального наблюдения, лечения в условиях ОРИТ и проведения индивидуализированной профилактики осложнений. Полученные результаты также учитываются при решении вопроса о назначении терапевтических доз эноксапарина натрия пациентам, отнесённым к группе высокого риска.

И.о. заведующего хирургическим
 отделением, д.м.н.

С.В. Перескоков

Главный врач
 клиники ФГБОУ ВО РостГМУ
 Минздрава России, к.м.н.

Д.В. Мартынов

Приложение Б
Патент на изобретение

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2844634

СПОСОБ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Патентообладатели: *Орбелян Людмила Кареновна (RU),
Дурлеистер Владимир Моисеевич (RU)*

Авторы: *Орбелян Людмила Кареновна (RU), Дурлеистер
Владимир Моисеевич (RU)*

Заявка № 2024133470

Приоритет изобретения 07 ноября 2024 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 04 августа 2025 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 07 ноября 2044 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Сертификат 0692e7c1a6300b154f2401670bca2026

Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**

Действителен с 10.07.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов

Приложение В

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2025667370

Калькулятор риска тяжелого острого панкреатита

Правообладатель: **Орбелян Людмила Кареновна (RU)**Автор(ы): **Орбелян Людмила Кареновна (RU)**

Заявка № 2025666318

Дата поступления 09 июня 2025 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 04 июля 2025 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Сертификат 0692e7c1a6300b1541240f670bca2026

Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**

Действителен с 10.07.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов