На правах рукописи

Орбелян Людмила Кареновна

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

3.1.9. Хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар — 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Научный руководитель доктор медицинских наук, профессор
Дурлештер Владимир Моисеевич.

Официальные оппоненты:

Рогаль Михаил Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель директора по научной работе;

Марков Павел Викторович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением абдоминальной хирургии.

Ведущая организация — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита состоится 02 февраля 2027 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.014.04 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861)2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (http://www.ksma.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.04
доктор медицинских наук, профессор Гуменюк Сергей Евгеньевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Острый панкреатит (ОП) — заболевание поджелудочной железы воспалительного характера, трудно предсказуемое по своему течению и потенциально смертельное [Boxhoorn L., Voermans R. P., Bouwense S. A. W. et al., 2020]. 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 [Knudsen J. S., Heide-Jørgensen U., Mortensen F. V. et al., 2020; Iannuzzi J. P., King J. A., Leong J. H. et al., 2022]. 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 [Pokras S., Ray M., Zheng S. et al., 2021]. Тяжёлый панкреатит по-прежнему ассоциирован с высокой летальностью, общий уровень которой при ОП колеблется от 5 до 6%, достигая 20–45% при осложненных формах [Kryvoruchko I. A., Boyko V. V., Sartelli M. et al., 2023].

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 дискутабельным [Capurso G., Ponz de Leon Pisani R., Lauri G. et al., 2023]. Анализ имеющихся данных показал, что воспалительные и гемостазиологические биомаркеры могут эффективно использоваться для прогнозирования неблагоприятного течения ОП [Han T., Cheng T., Liao Y. et al., 2022].

Таким образом, направлением исследований является разработка простых и воспроизводимых методов прогнозирования тяжести ОП, основанных на интегративной оценке параметров, а также использование выявленных факторов в качестве мишени для профилактики развития тяжёлых форм ОП.

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 [Metri A., Bush N., Singh V. K., 2024; Silva-Vaz P., Abrantes A. M., Castelo-Branco M. et al., 2020]. 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 [Metri A., Bush N., Singh V. K., 2024; Han T., Cheng T., Liao Y. et al., 2022].

Есть данные о том, что нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами может быть краеугольным камнем развития тяжёлых форм ОП [Venkatesh K., Glenn H., Delaney A. et al., 2023; Mititelu A., Grama A., Colceriu M.-C., Pop T. L., 2025]. 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 [Cho I. R., Do M. Y., Han S. Y. et al., 2023; Kumar S., Aziz T., Kumar R. et al., 2025; Huan C., Kim D., Ou P. et al., 2016; Yang H., Cao R., Zhou F. et al., 2024]. 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 [Xu F., Hu X., Li S. L., 2024; Kumar S., Aziz T., Kumar R. et al., 2025].

Не менее важным направлением является изучение гемостазиологических нарушений у пациентов с ОП [Власов А. П., Аль-Кубайси Ш.-А. С., Муратова Т. А., Мышкина Н. А., 2025; Li L., Tan Q., Wu X. et al., 2024; Garcia Borobia F., Flores Clotet R., Bejarano Gonzalez N. et al., 2023]. Применение тромбоэластографии (ТЭГ), основанной на оценке вязкоэластических свойств тромба, позволяет описать состояние коагуляционной системы в условиях системного воспаления. Предоставляемые методом параметры (K-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 [Liang W., Liu T., Gong M., 2023]. Сочетание параметров гемостаза с уровнем цитокинов и клиническими данными позволяет разрабатывать комплексные модели прогнозирования, обладающие высокой дискриминационной способностью [Han T., Cheng T., Liao Y. et al., 2022].

Анализ данных свидетельствует об отсутствии качественных подходов к раннему прогнозированию тяжести ОП, что обусловливает необходимость разработки и валидации комплексной прогностической модели. Важно использовать выявленные предикторы в качестве основы для разработки профилактических стратегий по предупреждению развития тяжёлых форм ОП.

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 её 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 (K-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, K-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 ТЭГ (K-время), количество баллов по шкале BISAP, является надежным инструментом для раннего прогнозирования тяжёлых форм острого панкреатита, что подтверждено высокой точностью (AUROC = 0,948).

4. Интегрированная прогностическая модель оценки риска развития тяжёлых форм острого панкреатита обладает высокой дискриминационной способностью, что подтверждено результатами её внешней валидации (AUROC = 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. Использовались четкие критерии включения и исключения пациентов в

соответствии с клиническими рекомендациями и пересмотренной классификацией Атланта — 2012, что гарантирует высокую степень однородности исследуемой выборки. 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 ТЭГ 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 результаты 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 ОП 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.

Личный вклад автора в исследование. Автором разработана концепция исследования, определены цель и задачи, сформулирована гипотеза. Автор принимал участие в организации сбора клинических данных и биоматериала, а также в планировании и проведении лабораторных исследований. Автором выполнен обзор литературы по теме исследования. Самостоятельно проведен статистический анализ полученных результатов. Кроме того, автором выполнена внешняя валидация разработанной модели на независимой когорте пациентов, что позволило подтвердить ее воспроизводимость и практическую

применимость. Автором написан текст диссертации. Результаты исследования представлены на научных конференциях и опубликованы в рецензируемых журналах.

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 и 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа включает клинический и аналитический блоки. Клинический блок объединил исследования, выполненные на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Аналитический блок был представлен систематическим обзором и мета-анализом, посвящёнными прогностической значимости интерлейкинов при остром панкреатите.

Этапы исследования. На ретроспективном этапе включены 512 пациентов с острым панкреатитом, распределённых по этиологии на алкогольно-алиментарную, билиарную и травматическую группы. Оценивали способность qSOFA, BISAP, SIRS и С-реактивного белка прогнозировать неблагоприятный исход в общей когорте и этиологических подгруппах. Основным исходом на данном этапе считали госпитальную летальность.

На следующем этапе выполнено проспективное обсервационное когортное исследование, в которое вошли 149 пациентов с острым панкреатитом. Целью этапа было изучить прогностическое значение биомаркеров в ранние сроки заболевания (первые 48 часов).

Для проверки воспроизводимости разработанного прогностического инструмента проведено отдельное проспективное когортное исследование, включившее 181 пациента с острым панкреатитом. Валидационный этап был направлен на оценку дискриминационной способности, калибровки и клинической полезности модели. В качестве основного исхода при валидации рассматривали развитие тяжёлой формы ОП.

Завершающим клиническим этапом стало проспективное рандомизированное исследование с параллельными группами, открытым характером лечения и ослеплённой оценкой исходов. В итоговый анализ

включён 141 пациент. Все участники были взрослыми пациентами с ОП высокого риска развития тяжёлого течения, определённого с помощью разработанной прогностической модели не позднее 24 часов от дебюта симптомов.

Рандомизация проводилась в соотношении 1:1 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.

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

Для интерпретации клинических результатов и сопоставления собственных данных с международным опытом выполнен систематический обзор и мета-анализ прогностической роли интерлейкинов при ОП в соответствии со стандартами PRISMA.

Критерии включения и исключения. В исследования включали взрослых больных с подтверждённым диагнозом острого панкреатита, госпитализированных в ранние сроки заболевания.

В проспективных исследованиях значимым условием была госпитализация в течение 24 часов от начала симптомов. Для ретроспективного этапа временной порог составлял 48 часов от появления болевого синдрома. В когортах, посвящённых биомаркерам и валидации модели, исключали беременных, пациентов моложе 18 лет и старше 80 лет, больных с хроническим панкреатитом, злокачественными опухолями, аутоиммунными заболеваниями, тяжёлой сопутствующей патологией, а также лиц с неполными данными или утратой 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.

Во всех клинических работах тяжесть ОП определяли по пересмотренной классификации Атланта-2012. В соответствии с этой системой пациентов распределяли на группы лёгкого, среднетяжёлого и тяжёлого течения.

Лабораторные и инструментальные методы исследования. Забор крови для определения цитокинов выполняли в первые 24 часа от начала симптомов и повторно через 48 часов. Уровни ИЛ-6 и ИЛ-22 определяли с помощью коммерческих наборов ELISA.

Для интерпретации результатов использовали как абсолютные значения цитокинов в первую и вторую точку измерения, так и их динамические показатели. Наибольшее значение для дальнейшего моделирования имели ИЛ-6 в первые 24 часа и дельта ИЛ-22, рассчитанная как разность между уровнем ИЛ-22 через 48 часов и его уровнем в первые 24 часа.

Состояние коагуляционного звена гемостаза оценивали как по данным стандартной коагулограммы, так и с помощью ТЭГ. Перед началом лечения у пациентов забирали венозную кровь для исследования на системе TEG 5000 (Haemoscope, USA).

Методика введения НМГ в рандомизированном исследовании. После подтверждения высокого риска пациенты распределялись в две группы. Основная группа получала терапевтические дозы эноксапарина натрия — 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов. Контрольная группа получала профилактическую дозу 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.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с использованием пакетов MedCalc v22.020 (MedCalc Software Ltd, Бельгия), Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, США), а также средств Python 3.9 (библиотеки pandas, numpy, scipy, statsmodels, scikit-learn, matplotlib).

Для проспективного биомаркерного исследования целевой объём выборки составлял 150 пациентов, для рандомизированного этапа 140 пациентов обеспечивали 80% мощность при $\alpha=0{,}05$ для выявления клинически значимого различия по первичной конечной точке, тогда как валидационный этап выполняли на независимой последовательной когорте из 181 пациента.

Характер распределения количественных переменных оценивали по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Данные, не подчинявшиеся нормальному закону, описывали с помощью медианы и межквартильного размаха. Для сравнения трёх и более независимых групп применяли дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с последующим апостериорным попарным сравнением по Данну. Сравнение долей выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера.

Прогностическую значимость непрерывных и бинарных показателей оценивали методом ROC-анализа с вычислением площади под кривой (AUROC), 95% доверительного интервала, чувствительности и специфичности. Оптимальную точку разделения находили по индексу Юдена.

При проведении мета-анализа использовали модели фиксированных и случайных эффектов. Гетерогенность между исследованиями определяли с помощью Q-критерия Кохрана и индекса I^2. Для оценки публикационного смещения применяли тест Эггера и визуальный анализ воронкообразных диаграмм. Построение иерархических обобщённых ROC-кривых (HSROC) выполняли на основе бивариантной модели случайных эффектов по методу Rutter & Gatsonis. Устойчивость полученных результатов проверяли методом leave-one-out (последовательное исключение каждого исследования с пересчётом суммарной AUROC). Мета-регрессионный анализ проводили для выявления возможного влияния ковариат на величину AUROC.

Для анализа выживаемости в ретроспективной когорте применяли метод Каплана–Майера и логранговый критерий.

На основе данных проспективной когорты (этап разработки) была построена модель прогнозирования тяжёлого течения ОП с помощью логистической регрессии методом последовательного пошагового отбора по вероятностному критерию. Представляли коэффициенты регрессии и отношение шансов для факторов риска.

В валидационной когорте строили ROC-кривую и рассчитывали AUROC 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 (AUROC, коэффициентов, калибровки) выполняли бутстреп-анализ с 1000 повторов.

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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%. 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.

Кривые выживаемости демонстрируют различия в прогнозе для пациентов с различной этиологией ОП (рисунок 1).

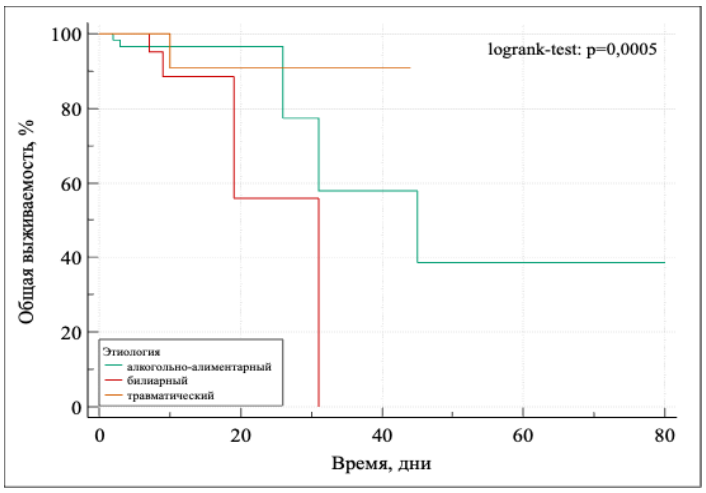

Рисунок 1 — Кривые выживаемости пациентов в исследуемых группах

При билиарном ОП риск летального исхода был выше, чем при алкогольно-алиментарном и травматическом ОП, в 2,3 и 4,3 раза соответственно; различия между алкогольно-алиментарным и травматическим ОП были статистически незначимыми (таблица 1).

Таблица 1 — 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* (ДИ 95% 1,281-4,270)	0,5397 (ДИ 95% 0,210-1,384)
ОП (Б) (n=176)	0,4276* (ДИ 95% 0,234-0,780)	-	0,2308* (ДИ 95% 0,084-0,633)
ОП (Т) (n=27)	1,8528 (ДИ 95% 0,722-4,752)	4,3331* (ДИ 95% 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. Наименее информативным при поступлении оказался уровень С-реактивного белка, для которого AUROC составила 0,693.

При алкогольно-алиментарном панкреатите лучшую прогностическую способность показала шкала qSOFA (AUROC 0,874), при билиарном — критерии SIRS (AUROC 0,857), а в группе травматического панкреатита статистически значимый результат был получен только для SIRS (AUROC 0,700). Прогностическая значимость инструментов была неравнозначна (таблица 2).

Таблица 2 — 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.

Ретроспективный этап выявил наиболее неблагоприятное течение билиарного ОП по сравнению с другими этиологическими вариантами.

Прогностическая роль цитокинов в оценке течения острого панкреатита: систематический обзор и мета-анализ. В обзор вошли 14 исследований. 11 работ посвящены ИЛ-6, пять — ИЛ-8; единичные исследования оценивали ИЛ-10, ИЛ-22 и ФНО-α. В количественный анализ по ИЛ-6 вошли 11 исследований с суммарным числом 1377 пациентов, по ИЛ-8 — 5 исследований, включавших 535 пациентов.

По фиксированной модели суммарная AUROC для ИЛ-6 составила 0,938 (95% ДИ 0,926–0,950), по случайной — 0,840 (95% ДИ 0,786–0,895). 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%. На рисунке 2 показан лесовидный график с индивидуальными значениями AUROC и 95% ДИ, а также суммарными оценками по моделям.

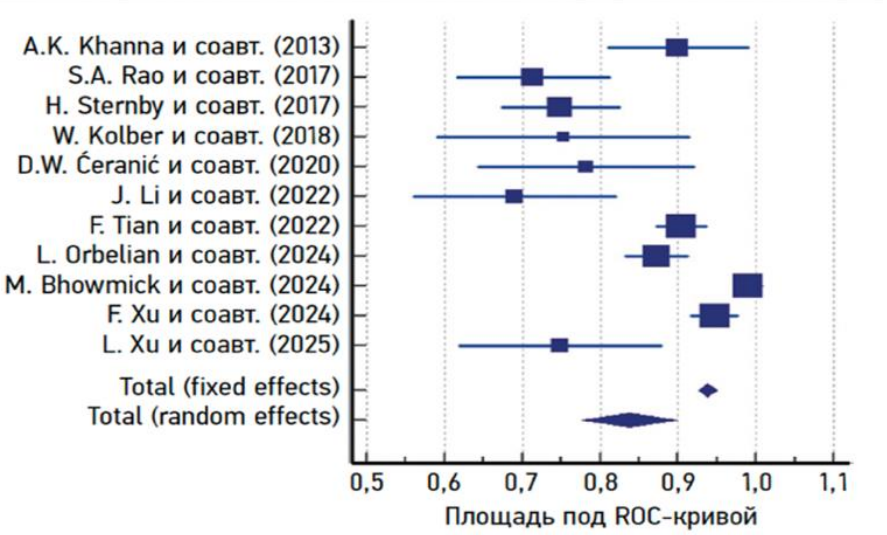

Рисунок 2 — Лесовидный график, представляющий AUROC для ИЛ-6

Несмотря на возможное публикационное смещение ИЛ-6 сохранял хорошую прогностическую ценность, а различие между фиксированной и случайной моделями в значительной степени объяснялось влиянием отдельных работ с очень высокими значениями AUROC.

Для поиска возможных источников гетерогенности была выполнена мета-регрессия, ни один из включённых модераторов не показал статистически значимой связи с величиной AUROC (все p>0,05).

Для объединённой оценки чувствительности и специфичности была построена HSROC-кривая по 11 исследованиям. Площадь под ней составила 0,697; оптимальная точка по индексу Юдена соответствовала чувствительности 80,9% и специфичности 54,5%. При последовательном исключении отдельных исследований суммарная AUROC менялась в пределах от 0,823 до 0,855.

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

В мета-анализ по ИЛ-8 вошли пять исследований, в которых оценивали прогностическую ценность этого цитокина в отношении тяжёлого ОП. Суммарная AUROC 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 3).

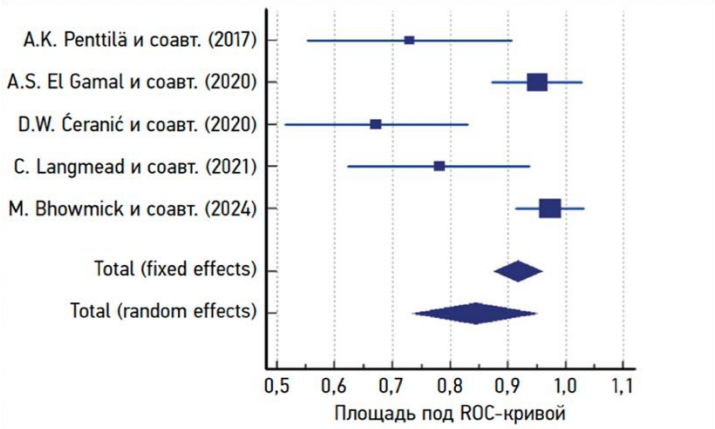

Рисунок 3 — Лесовидный график, представляющий AUROC для ИЛ-8

Для ИЛ-8 выполнена мета-регрессия, ни один из факторов не показал значимого влияния на величину AUROC. HSROC-кривая для ИЛ-8 показала высокую чувствительность при заметно менее стабильной специфичности. Площадь под кривой составила 0,595, оптимальная точка соответствовала чувствительности 87,7% и специфичности около 39,6%. Суммарный AUROC менялся от 0,858 до 0,936, а I^2 сохранялся в пределах 71,9–84,9%.

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

Систематический обзор и мета-анализ подтвердили, что среди изученных цитокинов наибольший интерес для раннего прогноза представляет ИЛ-6.

Роль воспалительных и гемостазиологических маркеров в прогнозировании тяжёлого острого панкреатита: проспективное когортное исследование. В проспективную когорту были включены 149

пациентов. Тяжёлый панкреатит был зарегистрирован у 23 пациентов (15,5%), среднетяжёлый — у 41 пациента (27,5%), а лёгкий — у 85 пациентов (57%). 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 не обнаружено. Изучаемые подгруппы также не различались по возрасту и по уровню лабораторных маркеров. 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 со среднетяжёлым и тяжёлым панкреатитом различий не обнаружено. Сопоставление подгрупп показало, что уже в первые двое суток течение заболевания сопровождается различимыми сдвигами как в цитокиновом профиле, так и в системе гемостаза (таблица 3).

Таблица 3 — 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 ИЛ-6. Во всех подгруппах его уровень возрастал в течение первых 48 часов, однако у больных с ТОП 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. Динамика ИЛ-22 была противоположной: во всех группах показатель снижался, но при тяжёлом панкреатите падение было наиболее выраженным.

Анализ гемостаза также выявил признаки гиперкоагуляционного сдвига у пациентов с тяжёлым панкреатитом (таблица 4).

Таблица 4 — Параметры системы гемостаза в зависимости от тяжести острого панкреатита

Параметр	ЛОП Me (Q1; Q3)	СТОП Me (Q1; Q3)	ТОП Me (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; Me (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; MA — максимальная амплитуда.

После включения наиболее значимых переменных в многофакторную модель были получены четыре независимых предиктора тяжёлого течения (таблица 5).

Таблица 5 — Уравнение логистической регрессии

Переменная	Коэффициент	СО	Статистика Вальда	p
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
K-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.

Комбинированная модель показала высокую дискриминационную способность (AUROC 0,948). При пороге логита выше -1,618 чувствительность

достигала 100%, а специфичность — 80%, что делало модель пригодной для ранней клинической стратификации риска. Полученные в проспективном исследовании результаты показали, что информативными маркерами являются уровень ИЛ-6 через 24 часа, ΔИЛ-22, К-время и шкала BISAP.

Валидация и клиническая ценность прогностической модели риска тяжёлого острого панкреатита. Модель была проверена на независимой когорте (181 пациент). ТОП развился у 30 больных (16,6%). У пациентов с тяжёлым течением были выше оценки по BISAP, концентрация ИЛ-6, более выражено отрицательное изменение ИЛ-22 и короче К-время. У пациентов с тяжёлым ОП значения BISAP были выше по сравнению с пациентами без ТОП 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 был выше, чем у пациентов без ТОП: 337,00 (255,00; 459,50) пг/мл против 158,00 (134,00; 232,00) пг/мл (p<0,0001). У пациентов с ТОП отмечалось более выраженное снижение уровня ИЛ-22 по сравнению с исходными значениями. Медиана ΔИЛ-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 ТОП было 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).

При оптимальном пороге по сравнению с фиксированным точность модели повысилась с 0,845 до 0,878, специфичность — с 0,828 до 0,868, положительная прогностическая ценность — с 0,519 до 0,583, F1-метрика — с 0,667 до 0,718 при неизменной чувствительности 0,933. Внешняя проверка подтвердила, что модель сохраняет высокую точность и вне исходной выборки. AUROC на независимом материале составила 0,914. При заранее установленном пороге чувствительность — 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. Бутстреп-анализ показал, что среднее значение AUROC составляет 0,935 при 95% ДИ 0,890-0,970, а Brier score — 0,065 (рисунок 4).

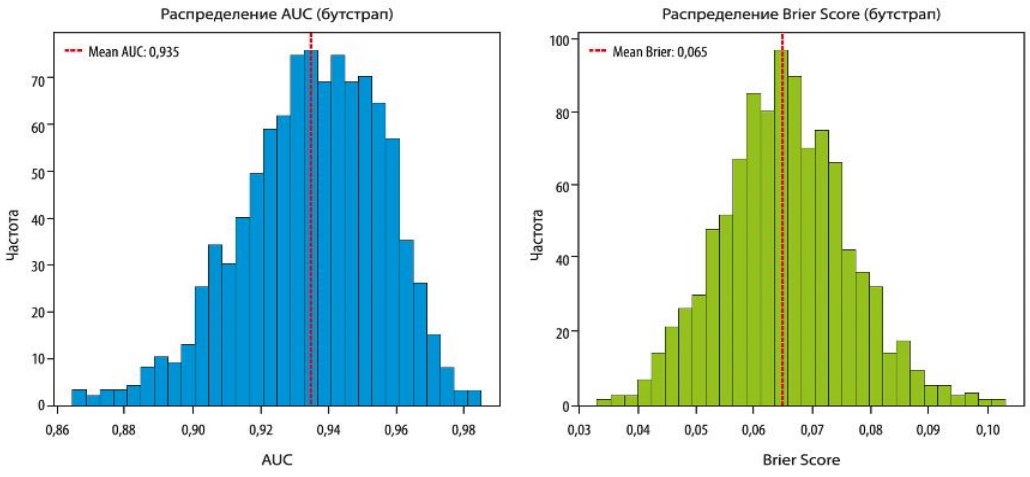

Рисунок 4 — Бутстреп-распределения AUROC и Brier score при внешней валидации

По данным анализа принятия решений модель была наиболее полезной в диапазоне пороговых вероятностей от 0,3 до 0,6. Независимая проверка подтвердила её точность, устойчивость и пригодность для ранней стратификации риска.

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 исходным характеристикам (таблица 6).

Таблица 6 — 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).			

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 7).

Таблица 7 — 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

В группе лечения реже наблюдались системные осложнения в целом, плевральный выпот и сосудистые осложнения. Потребность в эскалации консервативного лечения до оперативного была статистически значимо выше в группе контроля практически в 2 раза (таблица 8).

Таблица 8 — 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.			

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. Терапевтические дозы эноксапарина натрия у пациентов высокого риска снижали частоту тяжёлого 28-суточного исхода без значимого увеличения кровотечений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информативность традиционных прогностических шкал зависит от этиологии заболевания, что ограничивает их универсальность. На основании оценки клинических, воспалительно-гемостазиологических параметров разработана интегрированная прогностическая модель, включающая шкалу BISAP, уровень ИЛ-6 в первые 24 часа, динамику ИЛ-22 и K-время.

При валидации на независимой когорте модель продемонстрировала высокую прогностическую точность (AUROC 0,914) при чувствительности 93,3% и специфичности 86,8%. Анализ кривых принятия решений подтвердил её клиническую значимость для ранней стратификации риска. Результаты систематического обзора и мета-анализа дополнительно подтвердили прогностическую значимость цитокиновых маркеров, прежде всего ИЛ-6, а также перспективность оценки динамики ИЛ-22.

Применение разработанной модели позволило выделить группу пациентов высокого риска и использовать результаты прогнозирования для индивидуализации лечебной тактики. У таких пациентов применение терапевтических доз эноксапарина натрия сопровождалось снижением частоты тяжёлого 28-суточного композитного исхода и потребности в оперативном лечении без явного увеличения частоты геморрагических осложнений.

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 ТЭГ. Наиболее информативными ранними предикторами тяжёлого течения острого панкреатита оказались шкала BISAP, уровень ИЛ-6 в первые 24 часа, ΔИЛ-22 и K-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 AUROC 0,914 и подтвержденным бутстрэп-анализом (среднее значение AUROC 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 композитного 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 K-времени; через 48 часов — повторное определение ИЛ-22 с расчётом ΔИЛ-22 и пересчитать риск тяжёлого течения по разработанной модели.

3. Интегрированная модель, включающая BISAP, ИЛ-6, ΔИЛ-22 и K-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

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с многоцентровой валидацией предложенной модели, оценкой её воспроизводимости при использовании различных лабораторных платформ и внедрением в медицинские информационные системы. Требуется дальнейшее изучение динамики ИЛ-22 и других маркеров, отражающих состояние защитно-компенсаторных механизмов в ранней фазе ОП.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Орбелян, Л. К.** Структура этиологии острого панкреатита и её вклад в риск неблагоприятного исхода / **Л. К. Орбелян**, В. М. Дурлештер // Инновации и перспективные разработки в хирургической гастроэнтерологии (9–10 ноября 2023 года, Москва) : материалы 4-го Съезда Общероссийской общественной

организации «Российское общество хирургов гастроэнтерологов», приуроченного к 100-летию НИИ СП им. Н. В. Склифосовского. — Москва, 2023. — С. 44.

2. **Orbelian, L.** Prognostic value of different tools for assessing the risk of acute pancreatitis for various etiologies / **L. Orbelian**, V. Durleshter // Abstract Volume of International Surgical Week (25–29 August 2024, Kuala Lumpur, Malaysia) : 50th World Congress of the International Society of Surgery ISS/SIC. — Kuala Lumpur, Malaysia, 2024. — P. 249.

3. **Патент № 2844634** Российская Федерация, МПК G01N 33/68 (2006.01), A61B 5/00 (2006.01), G01N 33/49 (2006.01). Способ раннего прогнозирования тяжести острого панкреатита : № 2024133470 : заявлено 07.11.2024 : опубликовано 04.08.2025 / **Л. К. Орбелян,** В. М. Дурлештер ; заявители и патентообладатели Л. К. Орбелян, В. М. Дурлештер. — 2025. — Бюл. № 22. — 7 с.

4. **Орбелян, Л. К.** Раннее прогнозирование исходов острого панкреатита разной этиологии: ретроспективное обсервационное исследование / **Л. К. Орбелян,** В. М. Дурлештер, И. М. Быков (мл.) // Кубанский научный медицинский вестник. — 2025. — Т. 32, № 2. — С. 41–54. — https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-2-41-54. **(Перечень ВАК, К1; МБД Scopus).**

5. **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. Durleshter // Recent Advances in Inflammation & Allergy Drug Discovery. — 2025. — Vol. 19, No. 3. — P. 428–440. — https://doi.org/10.2174/0127722708356543241209060544. **(МБД Scopus).**

6. **Орбелян, Л. К.** Валидация и клиническая польза прогностической модели для оценки риска тяжелой формы острого панкреатита на основе воспалительных и гемостазиологических маркеров / **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. **(Перечень ВАК, К1; МБД Scopus).**

7. **Орбелян, Л. К.** Прогностическая роль цитокинов в оценке течения острого панкреатита: систематический обзор и метаанализ / **Л. К. Орбелян,** В. М. Дурлештер // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2025. — Т. 17, № 3. — С. 16–30. — https://doi.org/10.17816/mechnikov688368. **(Перечень ВАК, К1).**

8. **Орбелян, Л. К.** Ранняя оценка риска развития тяжелого острого панкреатита на основе воспалительно-гемостазиологических параметров **/ Л. К. Орбелян** // XX Международная (XXIX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (20 марта 2025 года, Москва) : сборник тезисов. — Москва : ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), 2025. — С. 202.

9. **Орбелян, Л. К.** Оценка прогностической модели тяжелого острого панкреатита на основе биомаркеров воспаления и параметров системы гемостаза / **Л. К. Орбелян,** В. М. Дурлештер, Н. В. Трембач // Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. Форум анестезиологов и реаниматологов

России (ФАРР-2025) (4–6 октября 2025 года, Москва) : сборник тезисов : электронное издание. — Санкт-Петербург, 2025. — С. 278.
10. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025667370** Российская Федерация. Калькулятор риска тяжелого острого панкреатита : № 2025666318 : заявлено 09.06.2025 : опубликовано 04.07.2025 / **Л. К. Орбелян ;** правообладатель Л. К. Орбелян. — 2025. — Бюл. № 7. — 26,2 МБ.
11. **Orbelian, L.** Validation and Clinical Utility of a Prognostic Model for Early Identification of Severe Acute Pancreatitis Based on Inflammatory and Hemostatic Markers / **L. Orbelian**, V. Durleshter // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences : Special Issue 10th A-PHPBA 2025 Bangkok Congress (October 28 to 31 2025, Bangkok, Thailand). — 2026. — Vol. 33, Suppl. 1. — P. S15–S16.

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 сгустка
МНО — международное нормализованное отношение
НМГ — низкомолекулярные гепарины
ОП — острый панкреатит
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
ПТВ — протромбиновое время
СО — стандартное отклонение
СРБ — С-реактивный белок
СТОП — среднетяжёлый острый панкреатит
ТОП — тяжёлый острый панкреатит
ТЭГ — тромбоэластография
ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа
AUROC — площадь под ROC-кривой (Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve)
BISAP — Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis
ELISA — иммуноферментный анализ (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
HSROC — иерархическая обобщённая ROC-кривая (Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic)
Lys30 — индекс лизиса сгустка через 30 минут
PRISMA — Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
qSOFA — quick Sequential Organ Failure Assessment
SIRS — синдром системной воспалительной реакции (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
SOFA — Sequential Organ Failure Assessment

Научное издание

Орбелян Людмила Кареновна

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук