

На правах рукописи

Ельский Иван Константинович

**ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

3.1.9 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДонГМУ имени М. Горького), г. Донецк

Научный руководитель: кандидат медицинских наук, доцент **Васильев Александр Александрович**

Официальные оппоненты: **Белик Борис Михайлович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ;
Черепанин Андрей Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Академии постдипломного образования хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России.

Ведущая организация: Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» декабря 2023 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.012.04 при ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ по адресу: 283045, г. Донецк, Ленинский пр-т, 47, зал заседаний ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К.Гусака» МЗ РФ. Тел. факс: +38 (062) 341-44-02, e-mail: spec-sovet-01-012-04@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан « ____ » _____ 20 ____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.012.04
д.м.н., доцент

Е.Р.Балацкий

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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

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

В США ОП является ведущей причиной стационарного лечения среди заболеваний желудочно-кишечного тракта: более 275 000 пациентов госпитализируются по поводу ОП ежегодно, что в совокупности обходится в 2,6 миллиардов долларов в год. Частота встречаемости ОП в США варьирует от 5 до 30 случаев на 100 000, и есть данные, что в последние годы заболеваемость неуклонно растёт. Общий уровень летальности при ОП в США составляет примерно 5% (Crockett S.D., 2018 г.; Krishna S.G., 2017 г.; Koutroumpakis E. et al., 2017 г.). По другим данным, объём госпитализации больных с ОП в США с 2001 г. по 2014 г. увеличился с 65,38 до 81,88 на 100 000 населения (Krishna S.G. et al., 2017 г.; Koutroumpakis E. et al., 2017 г.; Gapp J. et al., 2019 г.; Somashekar G. et al., 2019 г.; Mitchell L. et al., 2019 г.; Brindise E. et al., 2019 г.).

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

Современное понимание лечебной тактики при ОП базируется на следующих постулатах: панкреонекроз развивается в ацинарных клетках за счет внутриклеточной активации пищеварительных ферментов, пациент обращается за помощью с уже свершившимся панкреонекрозом, первично панкреонекроз всегда стерилен. Ранняя летальность у больных с ТОП обусловлена синдромом полиорганной недостаточности. Поздняя летальность обусловлена преимущественно сепсисом и его осложнениями. ТНП сопровождается системными осложнениями, обусловленными проявлениями «цитокинового шторма». Воздействие на цитокиновую массу в период т.н.

«терапевтического окна» в условиях специализированного центра существенно снижает раннюю летальность при ОП и значительно снижает число местных осложнений ТНП (Александрова И.В. и соавт., 2013 г.).

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

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

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

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

Степень разработанности темы исследования

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

В современной литературе нет окончательного представления о «лучшем» методе прогнозирования тяжелого острого панкреатита. Для стратификации по степени тяжести ТОП практически во всех известных клинических руководствах по лечению больных с ОП рекомендуют в первые часы работы с больным пользоваться общеклиническими критериями. Оценка динамики лечения по специальным шкалам производится спустя 24 часа пребывания больного в стационаре (Ушаков А.А., 2016 г.; Arif A., 2019 г.; Vinish D.B., 2017 г.; Al-Qahtani H.H., 2017 г.; Deherkar J.A., 2019 г.; Jin Myung Park, 2020 г.).

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

Систему APASHE используют лишь как эталон сравнения с повседневно используемыми методиками.

Связь работы с научными программами, темами

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

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

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

Задачи исследования:

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

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

Предмет исследования: факторы раннего прогнозирования тяжести течения острого панкреатита.

Научная новизна полученных результатов

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

1. Выявлены предикторы летальности ОП.

2. Определены прогностически значимые комплексные факторы тяжести течения ОП.

3. Определена значимость предикторов летальности ОП, разработана и внедрена в клиническую практику балльная система оценки тяжести течения ОП.

4. Разработанная прогностическая шкала позволяет своевременно осуществлять выбор тактики лечения, направленной на снижение летальности у пациентов с ТОП.

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

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

Методы исследования: клинические (физикальное обследование пациента, сбор жалоб и анамнеза), лабораторные (общий клинический анализ крови, общий клинический анализ мочи, биохимический анализ крови), инструментальные (ультразвуковое и эндоскопическое исследования) и статистические (обработка и анализ данных, нейросетевой анализ разработка и проверка прогностической системы на валидность).

Положения, выносимые на защиту

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

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

Своевременный прогноз тяжести течения ОП позволяет оптимизировать лечебную тактику.

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

Личный вклад соискателя

Автор самостоятельно обосновал актуальность темы диссертации, проанализировал степень разработанности темы исследования, сформулировал цель и задачи, провел детальный анализ доступной литературы, разработал дизайн и план исследования, непосредственно участвовал в обследовании и лечении пациентов основной группы и группы сравнения, выполнил ретроспективный анализ данных архивных историй умерших пациентов с ТОП,

находившихся на стационарном лечении в клинике госпитальной хирургии на базе ГБУ «ЦГКБ № 16 г. Донецка».

Автором самостоятельно выполнено формирование базы данных. Анализ и статистическая обработка полученной в результате исследования информации осуществлялась автором совместно с сотрудниками кафедры медицинской математики, физики и информатики ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России. По результатам исследования автором сформулированы выводы, положения, выносимые на защиту, а также практические рекомендации, написана рукопись диссертации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

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

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

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

Публикации

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

Объем и структура диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследований

Исследование носило комбинированный характер (проспективно-ретроспективное), рандомизация не проводилась. Всего обследовано 142 пациента с диагнозом острый панкреатит (К 85.X). Основная группа (ОГ) исследования (проспективное исследование): 47 мужчин и 35 женщин (средний возраст $51,4 \pm 16,2$ года), группа сравнения (ГС) (40 пациентов – проспективное исследование, 20 – ретроспективный анализ архивных историй болезней умерших больных с ТОП): 41 мужчина и 19 женщин (средний возраст $51,0 \pm 12,3$ года). Группы исследования были сопоставимы по возрастному и половому составу, а также по тяжести заболевания. Все пациенты поступали в отделение в экстренном порядке. Стратификацию больных по тяжести состояния проводили при поступлении в стационар по классификации Атланты-92 в пересмотре 2012 года.

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

Критерии исключения пациентов из исследования: 1. Возраст больных младше 18 лет. 2. Беременность. 3. Кахексия и ВИЧ. 4. Отказ больного от исследования. 5. Коморбидные состояния в стадии декомпенсации.

В обследовании больных с ОП придерживались Приказа МЗ РФ об Утверждении стандарта специализированной медицинской помощи взрослым при остром панкреатите (диагностика и лечение) от 10 февраля 2022 г., а также рекомендаций, разработанных национальными рабочими группами по пересмотру международной классификации острого панкреатита, предложенной в Атланте в 1992 году и обновленных в 2012 году, и Всемирного общества экстренной хирургии (WSES) (2019 г.).

Все пациенты были обследованы по указанным выше стандартам, помимо общих клинических анализов крови и мочи, биохимического исследования крови, определяли гематологические индексы интоксикации (ГИИ) по общепринятым формулам. Проводили по стандартным методикам эндоскопические исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта (оценка слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки), ультразвуковое исследование органов брюшной полости по общепринятому протоколу (оценка передне-заднего размера головки поджелудочной железы (РГПЖ), тела, хвоста, диаметров холедоха (d CH), селезеночной (d VL) и воротной (d VP) вен, наличия свободной жидкости в брюшной полости).

Основные методы исследования

Диссертационное исследование состояло из 5 этапов.

1 этап – набор материалов: клинико-лабораторных и инструментальных результатов обследования 82 пациентов основной группы.

2 этап – нейросетевое моделирование и создание математических моделей ОП.

3 этап – регрессионный анализ и оценка отношений рисков летальности и шансов на выздоровление при сочетании различных комплексных параметров.

4 этап – разработка балльной оценки раннего прогнозирования тяжести ОП.

5 этап – исследование 60 пациентов группы сравнения для проверки на валидность разработанной методики и апробация полученных результатов.

Методы статистической обработки, анализа данных и прогнозирования

Статистическую обработку проводили общепринятыми методами медицинской статистики на персональном компьютере с помощью программ MS Excel, STATISTICA 10 (Statistica Neural Networks 4.0 (StatSoft Inc..1999)). Оценивали нормальность распределения данных, рассчитывали средние величины, медианы, определяли 95% доверительный интервал. Сравнение средних производили с применением непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых переменных, парные сравнения – W-критерия Вилкоксона) и критерия хи-квадрат (χ^2), связанных выборок – T-критерия Вилкоксона, множественные сравнения – рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса и критерия Данна. Для оценки корреляции рассчитывали непараметрические коэффициенты: парной корреляции Кендалла (τ) и ранговой корреляции Спирмена (ρ). Производили регрессионный анализ. По стандартным методикам рассчитывали чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностичность предложенных прогностических систем.

Результаты исследований и их обсуждение

На 1 этапе исследования все 82 пациента с ОП основной группы исследования были стратифицированы на 3 подгруппы по классификации Атланты 1992 г. в пересмотре 2012 г.: 1 подгруппа – пациенты с лёгким ОП, 2 подгруппа – больные с ОП средней тяжести и 3 подгруппа – пациенты с ТОП. Достоверных различий между пациентами этих трёх подгрупп с помощью традиционных непараметрических статистических методов получено не было, в том числе по летальности (Таблица 1).

Таблица 1-Характеристика летальности в подгруппах ОГ по тяжести острого панкреатита

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

Примечание: # – Формы распределения двух выборок, критерий хи-квадрат

У этих же пациентов эхографические изменения поджелудочной железы никак не коррелировали с тяжестью состояния (Рисунки 1 – 3), что свидетельствует об отсутствии каких-либо значимых различий между эхографическими показателями у всех трёх подгрупп ОГ.

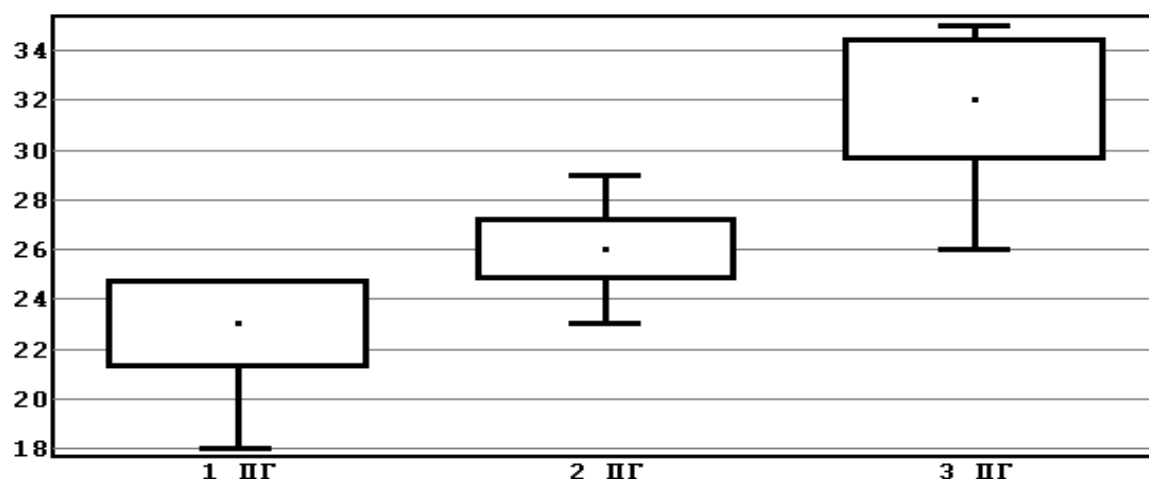


Рисунок 1 - Размер головки поджелудочной железы: слабая корреляционная связь, статистически значимых различий между подгруппами нет

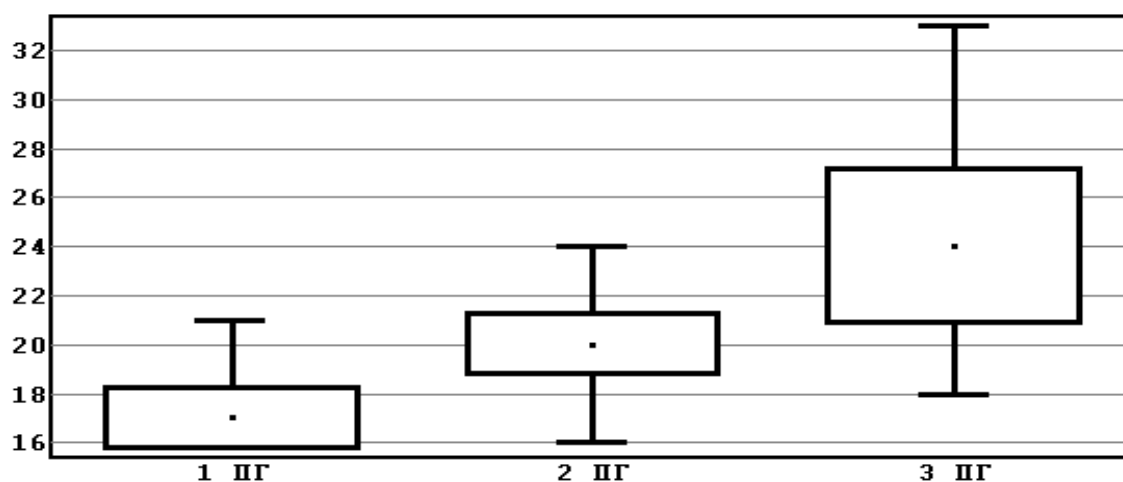


Рисунок 2- Размер тела поджелудочной железы: слабая корреляционная связь, статистически значимых различий между подгруппами нет

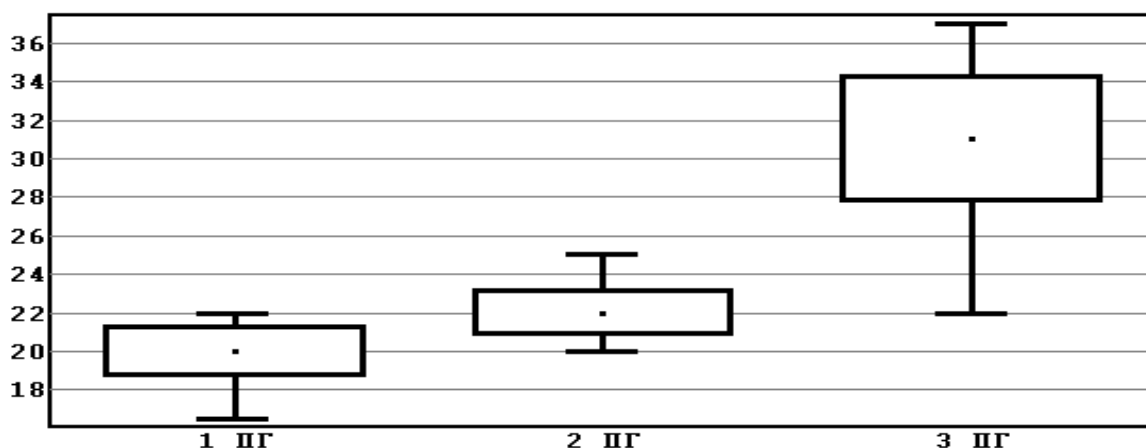


Рисунок 3- Размер хвоста поджелудочной железы: слабая корреляционная связь, статистически значимых различий между подгруппами нет

После проведенного корреляционного анализа из всех доступных параметров были выделены 18 взаимно некоррелируемых признаков, в том числе ГИИ.

На 2 этапе исследования с целью выявления прогностически значимых клинико-лабораторных и инструментальных критериев прогнозирования тяжести ОП использовали другие статистические методы, в частности – нейросетевой анализ.

Для проведения кластеризации данных в многомерном пространстве признаков использовали сети Кохонена – особый тип нейронных сетей, обучающиеся без входных сигналов, «обучение без учителя».

Была создана нейронная сеть с 18-ю нейронами во входном слое и 3-мя нейронами в выходном. В результате все анализируемые объекты эффективно разделялись в многомерном пространстве признаков на 3 различных группы – кластеры (С1), каждый из которых является математической моделью ОП: РС1, РС2, РС3. К первому кластеру (С1 I) было отнесено 30 случаев, ко второму (С1 II) – 20, к третьему (С1 III) – 32. По исходу заболевания были выявлены значимые различия в этих математических моделях. Летальность 1 кластера составила 10%, 2 кластера – 5%, 3 кластера – 0% (Рисунок 4).

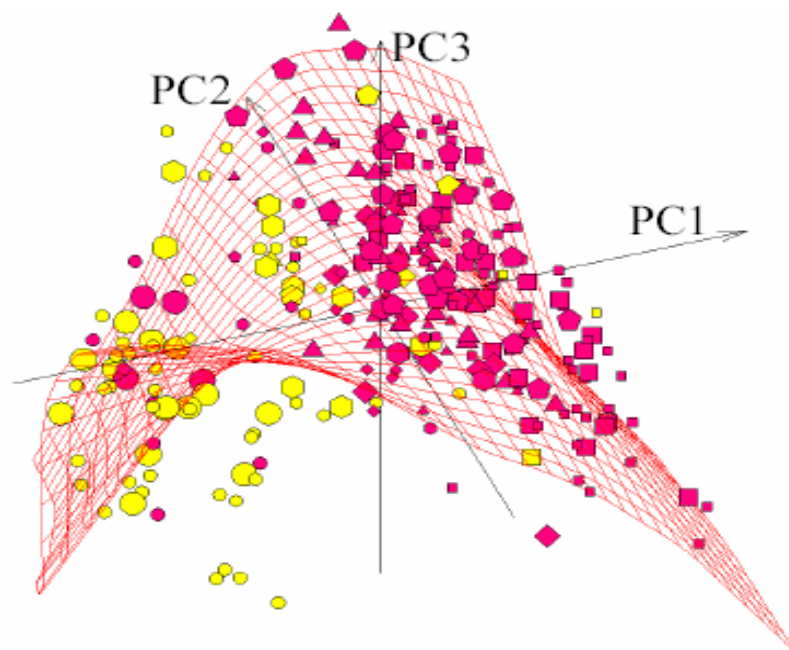


Рисунок 4- Математические модели ОП: PC1 – 1 кластер, PC2 – 2 кластер, PC3 – 3 кластер

На этом этапе исследования с помощью метода множественных сравнений по критериям Данна среди всех 18 признаков были выявлены наиболее прогностически значимые факторы ОП, т.е. предикторы летальности.

1. Индекс интоксикации Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко свыше 1,9.

2. Общий показатель интоксикации выше 0,71.

3. Уровень ферментов АЛТ и АСТ более 45 Ед/л.

4. Концентрация амилазы крови более 100 Ед/л.

5. Концентрация диастазы мочи более 124 ЕД.

6. Диаметр холедоха более 8 мм.

7. Размер головки поджелудочной железы больше 30 мм.

8. Диаметр селезеночной вены больше 7 мм.

9. Наличие свободной жидкости в брюшной полости.

3 этап исследования. Для определения необходимого минимума прогностических критериев проведен регрессионный анализ полученных данных. Среди множества использованных ГИИ были выявлены основные индексы для прогнозирования исхода ОП, которые представлены в Таблице 2.

Таблица 2-Основные индексы интоксикации для прогнозирования исхода острого панкреатита

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

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

Линейные прямые регрессионные связи указанных выше индексов представлены на Рисунках 5-8. Исключением является только лимфоцитарный индекс интоксикации (ГИИ-12), у которого при сравнении с признаком «общее состояние при поступлении и исход» была выявлена обратная регрессионная связь.

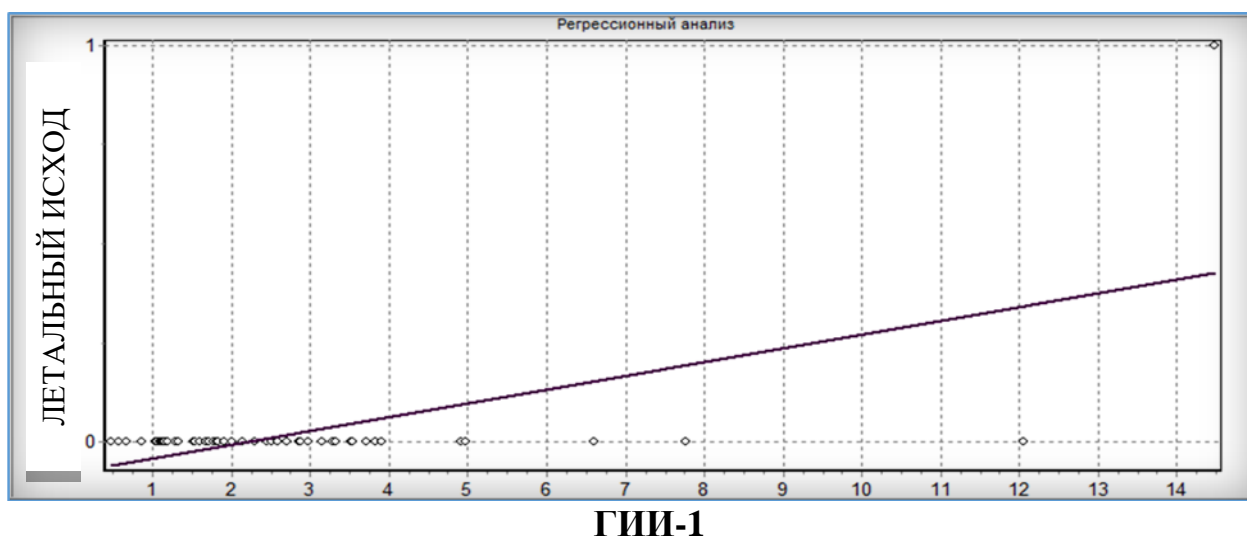


Рисунок 5- Линейная регрессия между уровнями ГИИ-1 и летальным исходом (R>0 на уровне значимости p <0,001, коэффициент детерминации = 0,41)

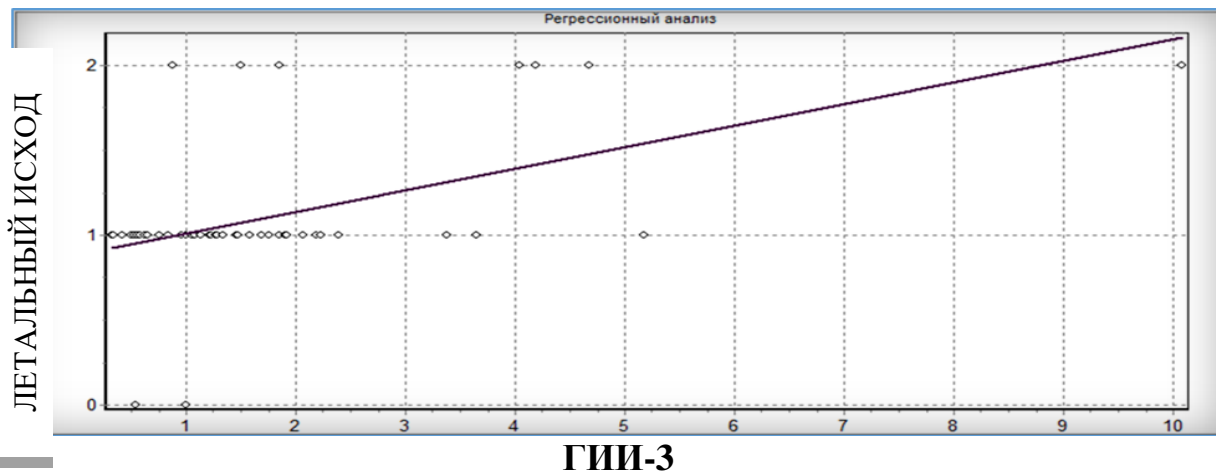


Рисунок 6- Линейная регрессия между уровнями ГИИ-3 и летальным исходом ($R > 0$ на уровне значимости $p < 0,001$, коэффициент детерминации = 0,5)

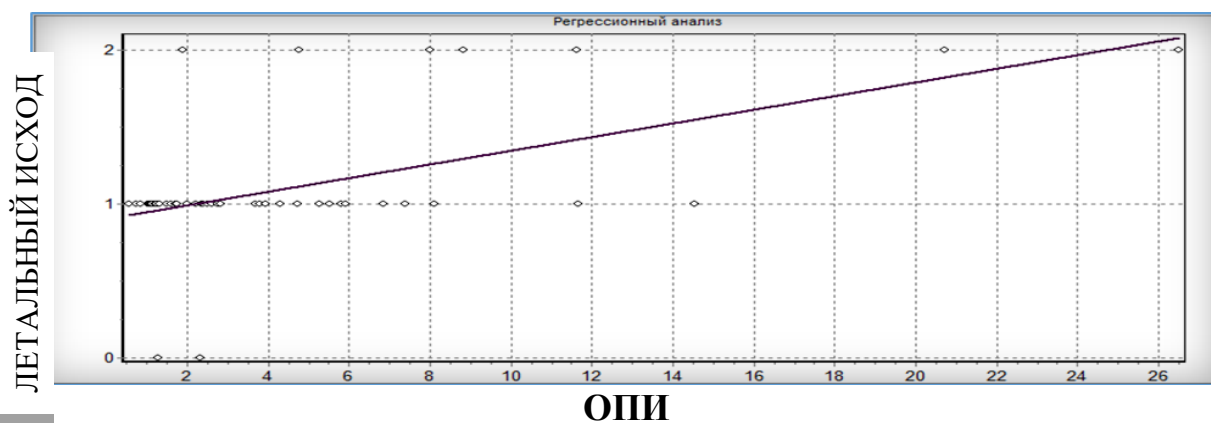


Рисунок 7-Линейная регрессия между уровнями ОПИ и летальным исходом ($R > 0$ на уровне значимости $p < 0,001$, коэффициент детерминации = 0,21)

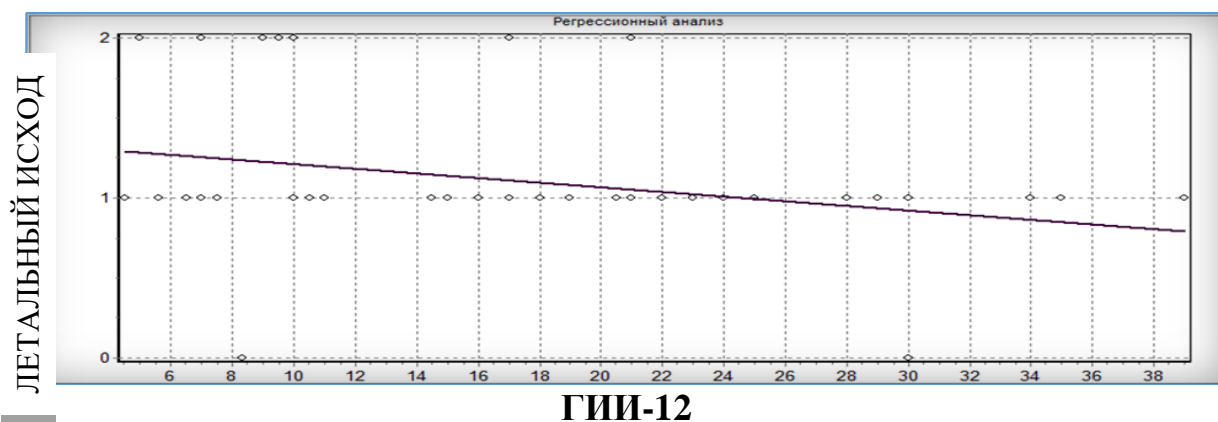


Рисунок 8- Линейная регрессия между уровнями ГИИ-12 и летальным исходом ($R > 0$ на уровне значимости $p < 0,001$, коэффициент детерминации = 0,45)

В дальнейшем использовали вычисление отношения рисков (RR) летальности для различных сочетаний комплексных параметров с целью определения статистически значимых факторов раннего прогнозирования тяжелого ОП.

Были выявлены 6 комплексов показателей, которые характеризуются высоким риском летальности у больных с ОП. Наиболее высоким риском летальности (RR VI = 58,5) – 6-ой комплекс, который включает в себя: повышение гематологического индекса Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко свыше 2, общий показатель интоксикации свыше 3, индекс Рейса более 3, лимфоцитарный индекс менее 0,12, диаметр холедоха от 4 до 6 мм, РГПЖ от 20 до 40 мм, диаметр селезёночной вены до 3 мм и диаметр воротной вены более 9 мм.

Полученные результаты позволили создать балльную систему оценки раннего прогнозирования тяжести течения ОП (4 этап исследования). В неё вошли практически все вышеперечисленные параметры, наличие каждого из которых оценивалось от 0 до 2 баллов (Таблице 3).

Таблица 3 - Балльная система оценки прогнозирования острого панкреатита

Параметр	Значение	Оценка
Гематологические индексы		
ГИИ-1	>2	2 балла
	≤2	0 баллов
ОПИ	>3	2 балла
	≤3	0 баллов
ГИИ-12	<0,12	0,5 баллов
	≥0,12	0 баллов
ГИИ-3	>3	0,5 баллов
	≤3	0 баллов
Эхографические параметры		
d СН	6-10 мм	1 балл
	<6 мм	0 баллов
РГПЖ	>33 мм	1 балл
	<33 мм	0 баллов
d VL	>9 мм	1 балл
	<9 мм	0 баллов
Итоговая оценка		
Низкий риск летальности		≤ 5 баллов
Средний риск летальности		6 – 7 баллов
Высокий риск летальности		8 баллов

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

Низкому риску летальности, согласно разработанной системе, соответствует 5 и менее баллов, среднему риску летальности – от 6 до 7 баллов и высокому риску летальности 8 баллов.

Для определения информативности диагностических шкал прогнозирования ОП на пятом, заключительном, этапе исследования, использовали группу сравнения в количестве 60 пациентов, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях ГБУ «ЦГКБ № 16 г. Донецка» с диагнозом острый панкреатит.

Среди 60 выявленных случаев острого панкреатита группы сравнения, 20 были с летальным исходом, которые мы анализировали ретроспективно. 40 пациентов были выписаны из отделения с улучшением после консервативного лечения, операций не было. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по всем характеристикам кроме летальности, однако, мы целенаправленно использовали истории умерших больных с ТОП, чтобы адекватно оценивать совпадение или не совпадение высокого риска летальности по прогнозу и реальный летальный исход ОП (Рисунок 9).

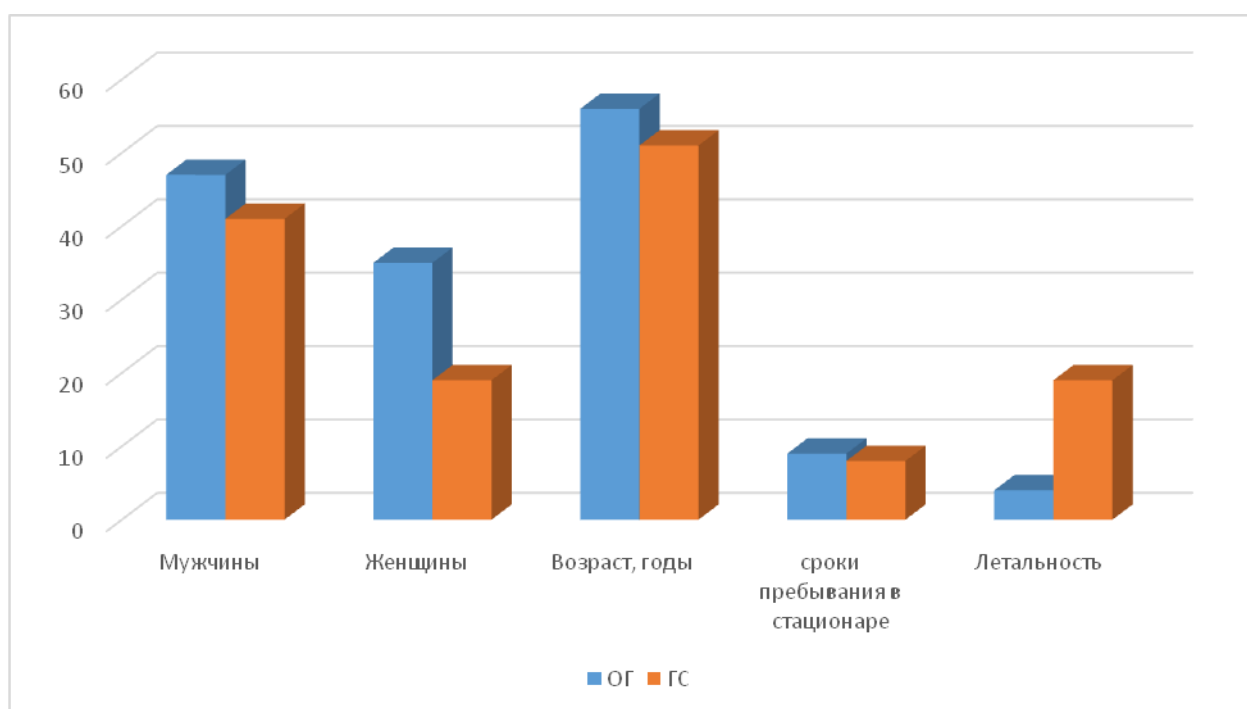


Рисунок 9- Сопоставимость групп исследования

Примечания: ОГ – основная группа; ГС – группа сравнения

У 60 пациентов группы сравнения наряду с предложенной методикой клиники (МК) использовали другие широко применяемые в хирургической практике методики оценки риска летальности и прогнозирования тяжести ОП: BISAP, HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score) и qSOFA. Данные методики довольно просты в использовании, могут применяться у постели больного («прикроватные методы») и являются экономически доступными, а также имеют высокую чувствительность и специфичность к ОП.

Для всех указанных методик были вычислены чувствительность, специфичность, отношение рисков летальности.

Чувствительность разработанной методики составила 100%, специфичность – 78%, положительная прогностичность – 36%, отрицательная прогностичность – 68%, отношение рисков летального исхода – 3,9.

Таким образом было установлено, что максимальной чувствительностью для раннего прогнозирования летальности обладает разработанная нами методика (МК). Характеризующийся сопоставимой чувствительностью метод прогнозирования BISAP имеет низкую специфичность – 26%, что снижает его клиническую значимость (Рисунок 10).

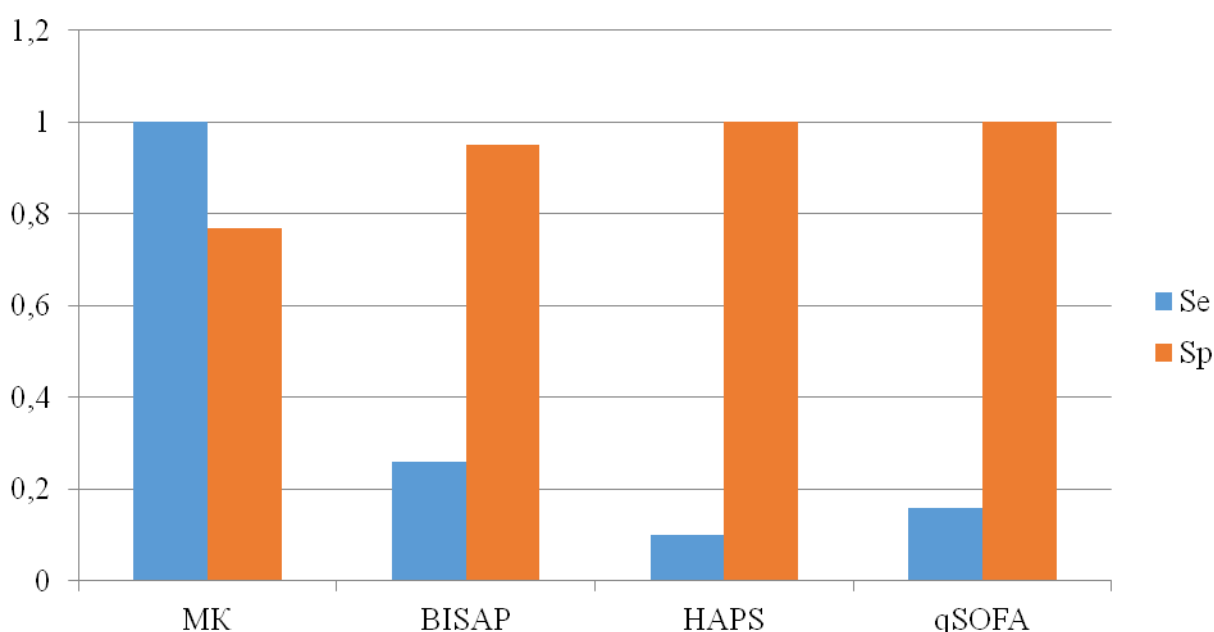


Рисунок 10- Сравнительный анализ методов раннего прогнозирования летального исхода острого панкреатита: Se – чувствительность; Sp – специфичность

В настоящее время в Российской Федерации стратификацию больных по степени тяжести ОП при поступлении в стационар проводят по шкале критериев первичной экспресс-диагностики тяжести ОП, рекомендованной СПб НИИ СП имени И.И. Джанелидзе (2006). Данная система используется по приказу МЗ РФ об Утверждении стандарта специализированной медицинской помощи взрослым при остром панкреатите (диагностика и лечение) от 10 февраля 2022 г. и указана в клинических рекомендациях МЗ РФ.

Для оценки эффективности разработанной оригинальной методики прогнозирования тяжести ОП был проведен сравнительный анализ двух методов: прогностической шкалы оценки тяжести острого панкреатита НИИ СП имени И.И. Джанелидзе (МД), и разработанной МК. Оценивались пациенты группы контроля (60 человек), которые согласно МК были стратифицированы на 3 подгруппы: пациенты с лёгким, средним и высоким риском летальности с ОП и по методике МД: пациенты с лёгкой, средней и тяжелой формами ОП. В

качестве статистического метода для парных сравнений использовали критерий хи-квадрат. В ходе сравнения не выявлено значимых различий в летальности при средней и лёгкой формах ОП по МД, т.е. оценка по МД формы ОП как лёгкой не является гарантией низкой летальности (Рисунок 11).

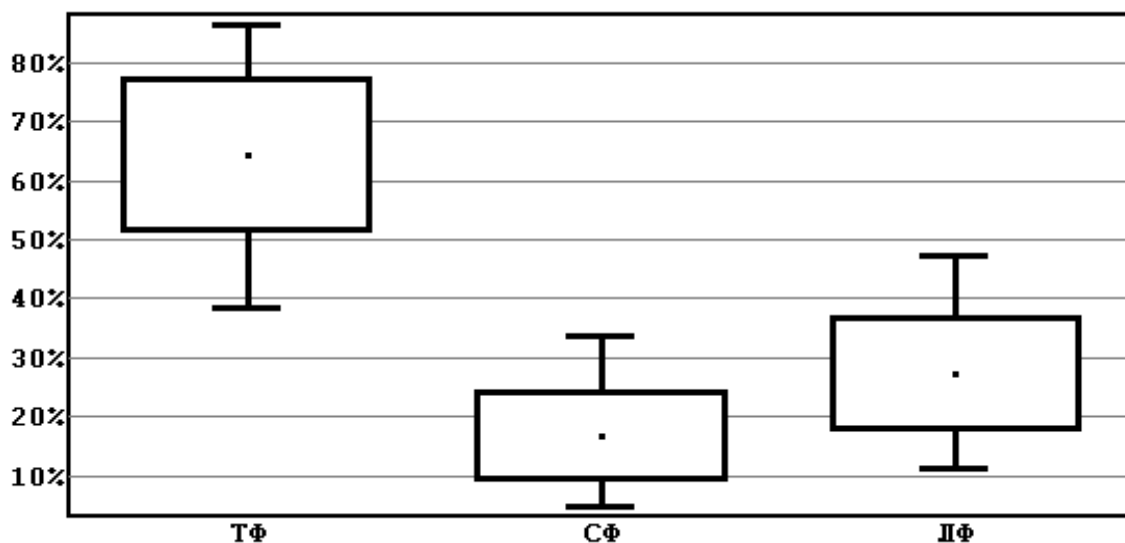


Рисунок 11- Летальность в трёх подгруппах по методике НИИ СП имени И.И. Джанелидзе: значимых различий между СФ и ЛФ не выявлено

Примечания: ТФ – тяжёлая форма ОП, СФ – средняя форма тяжести ОП, ЛФ – лёгкая форма тяжести ОП

В то время как различия между подгруппами по риску летальности, согласно разработанной методике, определяются во всех трёх подгруппах. Прогнозирование тяжелой формы ОП сопоставимо при МК и МД (Рисунок 12).

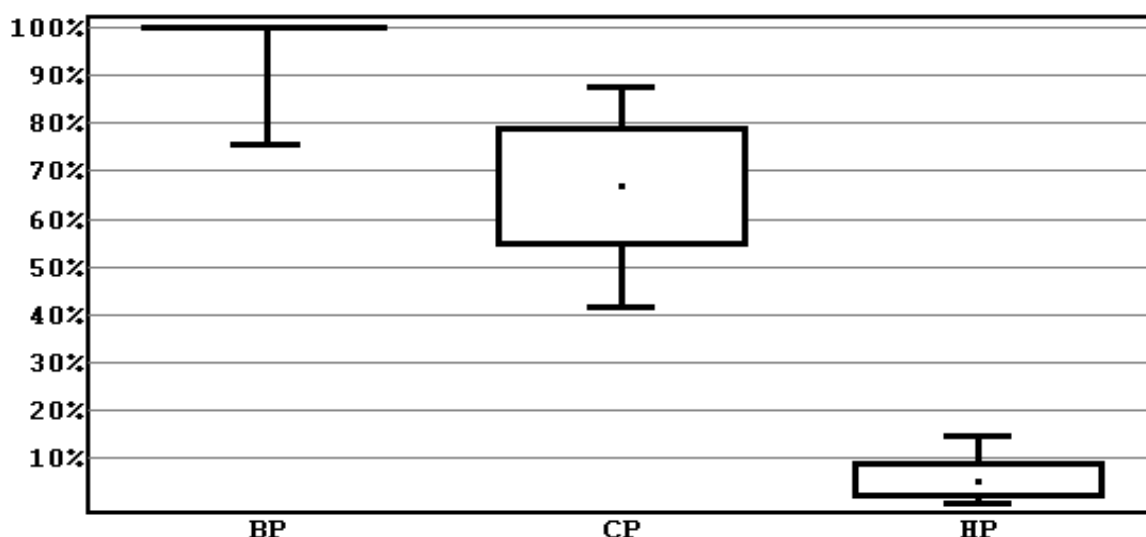


Рисунок 12- Летальность подгруппах, выделенных по МК: значимые различия между всеми подгруппами

Примечания: ВР – высокий риск летальности при ОП, СР – средний риск летальности при ОП, НР – низкий риск летальности при ОП

В результате проведенного статистического анализа установлено, что МК и МД практически с одинаковой частотой прогнозируют тяжелое течение ОП с высокой вероятностью летального исхода.

Оценка по разработанной балльной системе может производиться с применением стандартного пакета Excel. Также для удобства использования разработанная методика была реализована в виде WEB-ресурса: <https://med-dnr.kexxlab.org/prognosis-of-pancreatitis> и в виде мобильного приложения с помощью QR-code (рис. 13). Предлагаемая методика может быть использована как прикроватный метод раннего прогнозирования тяжести ОП.



Рисунок 13- QR-code разработанной методики

Применение в клинической практике, разработанной нами системы раннего прогнозирования тяжести течения ОП на базе ГБУ «ЦГКБ № 16 г. Донецка» (ДНР) за период 2020 – 2022 гг. позволило улучшить результаты лечения больных с ТОП за счет своевременного выбора оптимальной лечебной тактики: ранняя летальность при ТОП снизилась с 14,9% до 7,8% (RR = 2,648 ДИ 1,073-6,532), оперативная активность при ТОП значительно уменьшилась с 55% до 24% ($p < 0,001$).

Таким образом, в результате проведенных исследований была достигнута цель диссертационной работы.

ВЫВОДЫ

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

2. Значимыми ($p = 0,001$) предикторами летальности ОП, выявленными посредством разработанных нейросетевых моделей, являются: индекс интоксикации Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко свыше 1,9; общий показатель интоксикации выше 0,71; уровень АЛТ и АСТ выше пороговых значений (> 45 ЕД/л); концентрация альфа-амилазы крови более 120

ЕД/л; концентрация диастазы мочи более 124 ЕД; диаметр холедоха более 8 мм; размер головки поджелудочной железы более 30 мм; диаметр селезеночной вены более 7,0 мм; наличие свободной жидкости в брюшной полости.

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Все пациенты с ОП при госпитализации должны быть стратифицированы по степени тяжести ОП.

Для стратификации больных целесообразно использовать разработанную систему раннего прогнозирования тяжести ОП.

Разработанная система раннего прогнозирования тяжести ОП рекомендуется к использованию как в WEB-приложении, так и на любом устройстве с наличием пакета Excel.

Результаты раннего прогнозирования тяжести ОП с применением предложенной системы следует использовать для своевременного выбора оптимальной лечебной тактики с целью уменьшения количества послеоперационных осложнений и снижения летальности у больных с ТОП.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ельский, И. К. Особенности оценки тяжести острого некротического панкреатита и их прогностическое значение [Текст] / **И. К. Ельский**, И. В. Ширшов, А. В. Медведев // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2017. – № 2(2–3). – С. 238–242. (Соискатель провел сбор и статистический анализ клинического материала, подготовил текст статьи).

2. Васильев, А. А. Пути снижения летальности у больных с инфицированным некротическим панкреатитом [Текст] / А. А. Васильев, И. В. Ширшов, Н. Л. Смирнов, **И. К. Ельский** // Университетская клиника. – 2017. – №3 (1). – С. 35–39. (Соискатель провел сбор и статистический анализ клинического материала, подготовил текст статьи).

3. Ельский, И. К. Эффективность прогностических шкал в стратификации острого панкреатита. Обзор литературы [Текст] / **И. К. Ельский**, А. А. Васильев, Н. Л. Смирнов // Хирургическая практика. – 2020. – №3(43). – С. 17–28. *(Соискатель провел сбор и статистический анализ клинического материала, подготовил текст статьи).*

4. Ширшов, И. В. Особенности показателей системного гомеостаза у больных острым инфицированным некротическим панкреатитом на этапах лечения [Текст] / И. В. Ширшов, А. А. Васильев, Е. Д. Якубенко, И. В. Коктышев, **И. К. Ельский** // Университетская клиника. – 2020. – № 3 (36). – С. 85–91. *(Соискатель провел сбор и статистический анализ клинического материала, подготовил текст статьи).*

5. **Ельский, И. К.** Использование нейросетевого моделирования для прогнозирования течения острого панкреатита [Текст] / И. К. Ельский, А. А. Васильев, Н. Л. Смирнов // Хирургическая практика. – 2021. – № 4(41). – С. 23–32. *(Соискатель провел сбор и статистический анализ клинического материала, подготовил текст статьи).*

6. **Ельский, И. К.** Нейросетевой анализ в прогнозировании тяжести острого панкреатита [Текст] / И. К. Ельский, А. А. Васильев, Н. Л. Смирнов // Университетская клиника. – 2021. – № 4(41). – С. 28–36. *(Соискатель провел сбор и статистический анализ клинического материала, подготовил текст статьи).*

7. **Ельский, И. К.** Отношение шансов выздоровления и рисков летальности у больных с острым панкреатитом [Текст] / И. К. Ельский, А. А. Васильев, Н. Л. Смирнов // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – № 31(2). – С. 132–138. *(Соискатель провел сбор и статистический анализ клинического материала, подготовил текст статьи).*

8. Оценка тяжести острого некротического панкреатита и её прогностическое значение [Текст] / **И. К. Ельский** // Материалы 78-го международного медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины». – Донецк, 2016. – С. 46. *(Соискатель провел сбор и статистический анализ клинического материала, подготовил текст статьи).*

9. Васильев, А. А. Факторы риска инфицирования тяжелого некротического панкреатита [Текст] / А. А. Васильев, И. В. Ширшов, **И. К. Ельский**, Н. Л. Смирнов // Инфекции в хирургии. – 2018. – № 16(1). – С. 49–50. *(Соискатель провел сбор и статистический анализ клинического материала, подготовил текст статьи).*

10. Vasil'ev, A. A. Contamination's risk factors of severe necrotizing pancreatitis [Text] / A. A. Vasil'ev, N. L. Smirnov, I. V. Shirshov, A. V. Medvedev, **I. K. El'skij** // 50th European Pancreatic Club. – Berlin, 2018. – P. 7. *(Соискатель провел сбор и статистический анализ клинического материала, подготовил текст статьи).*

11. Ширшов, И. В. Прогностические биохимические критерии летального исхода у больных острым инфицированным некротическим панкреатитом

[Текст] / И. В. Ширшов, А. А. Васильев, Е. Д. Якубенко, И. В. Коктышев, Н. Л. Смирнов, **И. К. Ельский** // Университетская клиника. – 2020. – Приложение 2. – С. 610–611. *(Соискатель провел сбор и статистический анализ клинического материала, подготовил текст статьи).*

12. **Ельский, И. К.** Биохимические предикторы тяжелого панкреатита (обзор литературы) [Текст] / И. К. Ельский, А. А. Васильев, Н. Л. Смирнов // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022. – № 7(1). – С. 87–94. *(Соискатель провел сбор и статистический анализ клинического материала, подготовил текст статьи).*

13. **Ельский, И. К.** Прогнозирование тяжести острого панкреатита [Текст] / И. К. Ельский // Университетская клиника. – 2022. – Приложение 1. – С. 297–298. *(Соискатель провел сбор и статистический анализ клинического материала, подготовил текст статьи).*

14. **Ельский, И. К.** Прогнозирование тяжести острого панкреатита с помощью нейросетевого анализа [Текст] / И. К. Ельский, А. А. Васильев, Н. Л. Смирнов // Сборник научных трудов научно-практической конференции «Джанелидзеvские чтения – 2022» (02–03 февраля 2022 года, Санкт-Петербург). – Санкт-Петербург, 2022. – С. 49–52.

Список условных сокращений

ГИИ – гематологический индекс интоксикации
ГИИ-1 – индекс интоксикации Кальф-Калифа в модификации Хомича и Костюченко
ГИИ-3 – индекс интоксикации Рейса
ГИИ-12 – лимфоцитарный индекс интоксикации
МК – методика клиники
ОП – острый панкреатит
ОПИ – общий показатель интоксикации
РГПЖ – размер головки поджелудочной железы
ТНП – тяжёлый некротический панкреатит
ТОП – тяжёлый острый панкреатит
BISAP – Bedside Index of Severity in Pancreatitis
С1 – кластер
d СН – диаметр холедоха
d VL – диаметр селезёночной вены
d VP – диаметр воротной вены
HAPS – Harmless Acute Pancreatitis Score
qSOFA – Quick Sequential Organ Failure Assessment
RR – отношение рисков летальности
Se, sensitivity – чувствительность
Sp, specificity – специфичность