

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Васильцова Наталья Александровна

**ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА
У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ**

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Намоконов Евгений Владимирович

Чита – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	14
1.1 Современные представления о механизмах развития острого панкреатита.	14
1.2 Изменения в системе гемостаза при остром панкреатите.	20
1.3 Современные методы оценки степени тяжести течения острого панкреатита.	21
1.4 Профилактика коагулопатии у больных с острым панкреатитом.	42
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.	46
2.1 Характеристика клинических наблюдений.	46
2.1.1 Распределение пациентов по группам тяжести острого панкреатита. ...	48
2.2 Методы исследования.	52
2.3 Инструментальные методы обследования.	52
2.4 Специальные методы исследования.	53
2.5 Статистическая обработка материала.	54
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	55
3.1 Анализ показателей фибрина в исследуемых группах.	55
3.1.1 Анализ параметра Cs (размер роста сгустка через 30 минут).	55
3.1.2 Анализ параметра Vi (начальная скорость сгустка).	58
3.1.3 Анализ параметра Vst (стационарная скорость сгустка).	63
3.1.4 Анализ параметра Tsp (время появления спонтанных сгустков).	67
3.2 Сравнительная характеристика параметров тромбодинамики у пациентов с разными степенями течения острого панкреатита.	72
3.3 Анализ параметров плазменного гемостаза у больных исследуемых групп и здоровых лиц.	76
3.3.1 Показатели параметров плазменного гемостаза у больных с острым панкреатитом при различных степенях течения заболевания.	76
3.3.2 Показатели параметров плазменного гемостаза у больных в группе	

сравнения I и группе сравнения II.	79
3.4 Сравнительная характеристика показателей тромбодинамики у пациентов с тяжелой формой острого панкреатита на фоне лечения антикоагулянтами в первые сутки заболевания.	80
3.4.1 Алгоритм применения антикоагулянтной терапии у пациентов с различной степенью тяжести острого панкреатита.	82
3.4.2 Оценка клинической эффективности низкомолекулярных гепаринов при лечении тяжелой формы течения острого панкреатита.	86
3.5 Способы прогнозирования развития деструктивных форм острого панкреатита.	89
3.6 Прогностическая математическая модель течения острого панкреатита на основе параметров тромбодинамики (уравнение логистической регрессии)	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	97
ВЫВОДЫ.	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	103
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	112
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Острый панкреатит относится к числу наиболее тяжёлых заболеваний в неотложной абдоминальной хирургии, при котором главным фактором тяжелого течения, является образование очагов панкреонекроза в забрюшинной клетчатке с развитием гнойно-некротических осложнений, абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности [49]. По данным мировой статистики, общая заболеваемость острым панкреатитом варьирует от 4,6 до 100 первичных случаев на 100 тысяч населения. Летальность при неосложненном асептическом панкреонекрозе составляет от 15 % до 25 % [23]. В доступной литературе имеются данные о том, что острым панкреатитом чаще всего болеют в возрасте от 30 до 60 лет, при этом женщины в два раза чаще, чем мужчины. Сроки нетрудоспособности по данному заболеванию могут варьироваться от 14 дней до 3 месяцев [72]. У пациентов, перенёвших тяжёлую форму панкреатита, нарушается качество жизни, которое сопровождается нарушением здоровья и может привести к стойкой инвалидизации. Лечение острого панкреатита сопряжено со значительными экономическими затратами для системы здравоохранения. По данным российских исследователей для оказания стационарной помощи по лечению острого панкреатита на 1 пациента уходит свыше 300 тыс. руб. В случае развития тяжёлого панкреонекроза, оказание помощи в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) в месяц обходится около 2 млн рублей [44]. В структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта данная патология отличается разнообразием клинических проявлений, частотой тяжёлых осложнений, выбором тактики ведения больных, прогнозом неблагоприятных развития заболевания.

В патогенезе тяжёлого острого панкреатита важную роль играет развитие типовых патологических процессов, в том числе трипсиновой аутоагрессии. Ферменты поджелудочной железы влияют на активацию биологически активных веществ, нарушению сосудистой проницаемости, образованию микротромбозов,

что вызывает развитие гемостазиологических осложнений [67]. На фоне эндотоксикоза регистрируются снижение скорости кровотока в капиллярах, ухудшение реологических свойств крови, формирование циркуляторно-метаболических изменений с последующим тромбообразованием и развитием критической ишемии ткани поджелудочной железы [8]. Современные методы визуализации, такие как ультразвуковое исследование, компьютерная томография в совокупности с данными, полученными при сборе анамнеза и осмотре пациента, позволяют верифицировать диагноз острый панкреатит, но в большинстве случаев уже в стадии деструктивных изменений [3]. Чувствительность УЗИ при тяжёлом остром панкреатите составляет около 50 %, специфичность – 20 %, а точность – 37,1 % (В. И. Белоконов, 2007). Компьютерная томография (КТ) с болюсным контрастированием считается «золотым диагностическим стандартом» в диагностике панкреатита. Её точность достигает 90–95 % (А. В. Шабунин и соавт., 2012).

Выявление новых критериев диагностики степеней тяжести на фоне острого панкреатита представляется весьма перспективным с практической точки зрения, что в конечном итоге приведёт к своевременной корректировке лечебной тактики, уменьшению сроков нетрудоспособности, снижению экономических затрат на лечение и уменьшению количества летальных исходов.

Степень разработанности темы диссертации

Идея исследования базируется на углубленном анализе специализированной литературы, анализе экспериментальных и клинических работ по изучению нарушений системы гемостаза при остром панкреатите. В настоящее время нет единого мнения авторов по этому вопросу, а, следовательно, нет и единой общепринятой тактики профилактики и коррекции коагулопатических осложнений у данной категории пациентов. По данным литературы, исследования по определению предикторов развития деструктивных форм острого панкреатита ведутся, но полученные результаты противоречивы, методики статистического анализа не всегда объективны. Нет доступной программы прогнозирования

течения заболевания на основе параметров системы гемостаза, которая способствовала бы усовершенствованию алгоритма лечения. Мы не нашли в отечественной и зарубежной литературе данных о применении комплексной оценки показателей генерации тромбина для ранней диагностики и прогнозирования течения острого панкреатита у пациентов с различной степенью тяжести заболевания.

Таким образом, неудовлетворенность результатами прогнозирования и профилактики нарушений гемостаза при остром панкреатите обозначила актуальность настоящего исследования и определила его цель.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения острого панкреатита за счет разработки схемы антикоагулянтной терапии, основанной на выявленных нарушениях гемостаза.

Задачи исследования

1. Изучить изменения показателей генерации тромбина (стационарной скорости сгустка (V_{st}), времени появления спонтанных сгустков (T_{sp}), размера роста сгустка через 30 минут (C_s), начальной скорости сгустка (V_i) у пациентов с острым панкреатитом.
2. Изучить состояние системы плазменно-коагуляционного звена гемостаза у пациентов с острым панкреатитом (протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, тромбопластиновое время).
3. На основании параметров тромбодинамики (C_s , V_i , V_{st} , T_{sp}) разработать прогностическую модель течения острого панкреатита (уравнение логистической регрессии), определить пороговые значения параметров для стратификации пациентов по степени тяжести.
4. Предложить тактику индивидуализированной коррекции выявленных нарушений гемостаза низкомолекулярными гепаринами у больных с острым панкреатитом.

5. Провести анализ эффективности разработанного метода прогнозирования течения острого панкреатита в условиях применения антикоагулянтной терапии.

Научная новизна

Впервые произведена комплексная оценка параметров теста генерации тромбина у пациентов с различными вариантами течения острого панкреатита в системе регуляции агрегатного состояния крови.

Установлено, что параметры теста генерации тромбина при остром панкреатите тяжёлой степени достоверно выше, чем при лёгкой степени: Cs – в 2,0 раза, Vi – в 1,7 раза, Vst – в 1,75 раза, Tsp – короче в 1,7 раза ($p < 0,001$); при средней степени – выше в 1,3–1,5 раза ($p < 0,001$). При хроническом панкреатите и желчекаменной болезни показатели сопоставимы с лёгкой степенью острого панкреатита и достоверно ниже, чем при тяжёлой и среднетяжёлой формах ($p < 0,001$).

Доказана взаимосвязь между выраженностью воспалительных и некротических изменений в тканях поджелудочной железы и увеличением параметров теста генерации тромбина. Установлено, что имеется прямая корреляция между указанными признаками.

В работе установлены основные закономерности тромботических изменений в ткани поджелудочной железы при различных вариантах течения острого панкреатита. Обнаружено, что имеет место связь между уровнем показателей теста генерации тромбина и изменениями в тканях поджелудочной железы. Установлено, что имеет место прямая корреляция между ростом стационарной скорости сгустка (Vst) и выраженностью воспалительных изменений в поджелудочной железе. Выявлено что, при прогрессивном увеличении размера сгустка (Cs), прогнозируется неблагоприятное течение острого панкреатита. Выявлено, что при наличии параметра времени формирования спонтанных сгустков (Tsp) отмечается тяжёлое течение. Обнаружено, что чем выше начальная скорость сгустка (Vi), тем обширнее

процессы деструкции в тканях поджелудочной железы.

Установлено, что при комплексной терапии антикоагулянтами отмечается снижение показателей тромбодинамики в 2,5 раза на третьи сутки динамического наблюдения у больных с данной патологией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые разработан способ прогнозирования развития панкреонекроза, основанный на параметрах теста генерации тромбина, который позволяет в 1-е сутки оценить риск развития осложнений и провести медикаментозную коррекцию выявленных нарушений.

Установлено, что при внедрении в лечение антикоагулянтов, основываясь на оценке параметров теста генерации тромбина, отмечается клинически благоприятное течение заболевания, что в свою очередь подтверждено инструментальными методами исследования (отсутствие кист или уменьшение зоны деструкции).

Методология и методы диссертационного исследования

Исследование носит когортный проспективный характер. Работа выполнялась в период с 2023 по 2025 год на базе ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита» и на кафедре общей и специализированной хирургии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Методология исследования включала изучение нарушений системы гемостаза у пациентов с острым панкреатитом различной степени тяжести и разработку способов их прогнозирования и коррекции.

Проведен проспективный анализ результатов обследования и лечения 90 пациентов с острым панкреатитом, находившихся на стационарном лечении в отделении хирургии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита» в период с апреля 2023 года по апрель 2025 года. В зависимости от степени тяжести заболевания (согласно пересмотренной классификации Atlanta 2012) пациенты были распределены на три группы: с лёгкой ($n = 30$), средней ($n = 30$) и

тяжёлой ($n = 30$) степенью острого панкреатита. Группу сравнения I составили пациенты с хроническим панкреатитом и желчнокаменной болезнью в стадии обострения ($n = 60$), группу сравнения II – условно-здоровые лица ($n = 30$).

При одномерном анализе выявлены изменения параметров теста генерации тромбина (Cs, Vi, Vst, Tsp) у пациентов с различными вариантами течения острого панкреатита. При помощи логистического регрессионного анализа была разработана прогностическая модель течения острого панкреатита, основанная на параметрах тромбодинамики (уравнение логистической регрессии). Для выбора оптимальной тактики антикоагулянтной терапии проведен сравнительный анализ эффективности применения низкомолекулярных гепаринов у пациентов с тяжёлой формой острого панкреатита ($n = 15$) на фоне стандартной консервативной терапии, на основании результатов которого разработан и внедрен в клинику алгоритм индивидуализированной коррекции выявленных нарушений гемостаза.

Для проведения сравнительного анализа результатов внедрения в клиническую практику разработанного алгоритма антикоагулянтной терапии у пациентов с острым панкреатитом выполнен проспективный анализ лечения 15 пациентов с тяжёлой формой заболевания, находившихся в стационаре с 2024 по 2025 год, получавших терапию низкомолекулярными гепаринами в соответствии с разработанной схемой, в сравнении с группой контроля ($n = 15$, стандартная терапия без раннего назначения антикоагулянтов).

На проведение клинических исследований получено разрешение локального комитета по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 127 от 25.04.2023).

Для объективизации процесса анализа данных, а также с целью проверки достоверности выводов использованы современные методы статистической обработки данных при помощи статистического пакета SPSS Statistics 7.0. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Для сравнения количественных показателей в трех и более группах использовали непараметрический критерий

Краскела – Уоллиса, для попарных сравнений – тест Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнера (DSCF) и U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Для оценки прогностической значимости параметров применяли ROC-анализ и бинарную логистическую регрессию.

Положения, выносимые на защиту

1. Исследование показателей генерации тромбина (Vst, Cs, Tsp, Vi) позволяет прогнозировать коагулопатические осложнения при остром панкреатите.
2. Новая модель прогнозирования развития панкреонекроза на основе изучения показателей фибрина позволяет стратифицировать пациентов с острым панкреатитом по степени тяжести заболевания. Выявление лабораторных предикторов развития среднетяжелого и тяжелого острого панкреатита коррелирует с необходимостью проведения антикоагулянтной терапии в ранние сроки заболевания в связи с высоким риском развития тромботических осложнений в тканях поджелудочной железы.
3. Улучшению прогнозирования степени тяжести острого панкреатита и риска развития коагулопатических осложнений в ранние сроки заболевания способствует комплексный подход, включающий исследование показателей теста генерации тромбина, и клинико-лабораторных данных.

Степень достоверности

Достоверность результатов исследования основывается на тщательном анализе литературы по теме научной работы, достаточном объеме проведенной экспериментальной работы, обязательном соблюдении выбранных методик и данных, полученных при обработке результатов с использованием современных методов статистической обработки.

Кроме того, достоверность результатов исследования обусловлена достаточным объемом клинического материала (180 человек, включая группы сравнения), применением современных сертифицированных методов

исследования (тест генерации тромбина, УЗИ, КТ), корректной статистической обработкой с использованием широкого спектра параметрических и непараметрических методов, высокой прогностической способностью разработанной модели ($AUC = 0,94$), а также апробацией результатов на научных конференциях и публикациями в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 22-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2024); 4-м Съезде хирургов Дальневосточного федерального округа «Забайкальский хирургический конгресс 2024. Хирургические тренды двух столиц – трансляция в регионы» (Чита, 2024); 10-й научно-практической конференции молодых ученых Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (Иркутск, 2025).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Морфологические основы компенсаторно-приспособительных реакций» ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита, 2026).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России по теме «Изучение закономерностей развития нормальных и патологических процессов в организме при действии факторов экзо- и эндогенной природы: межклеточные и межсистемные взаимодействия при остром и хроническом воспалении, репаративной регенерации, онкогенезе, фиброзировании, дисплазии соединительной ткани; возможности диагностики, профилактики, лечения», номер государственной регистрации 121061500014-3.

Внедрение результатов исследования

Материалы и рекомендации, основанные на результатах диссертационной работы, включены в практическую работу отделения хирургии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита» и в учебный процесс на кафедре общей и специализированной хирургии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России по дисциплине «Хирургия».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы, в том числе 1 патент на изобретение и 3 статьи в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования GeoRef.

Объем и структура работы

Диссертационная работа представлена в виде специально подготовленной рукописи и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, раздела «Результаты собственных исследований и их обсуждение», заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 126 источниками, из которых 43 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 35 таблиц и 6 рисунков.

Личный вклад автора

Автор лично определила цель и задачи исследования, обосновала выводы и

практические рекомендации, принимала непосредственное участие на всех этапах выполнения научно-практической работы. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и интерпретирован лично автором.

Автор лично осуществляла ведение и лечение пациентов всех исследуемых групп, включая проведение комплексной консервативной и антикоагулянтной терапии, принимала непосредственное участие в оперативных вмешательствах у пациентов с деструктивными формами острого панкреатита. Самостоятельно проводила забор венозной крови для теста генерации тромбина, выполняла исследование параметров тромбодинамики (C_s , V_i , V_{st} , T_{sp}) на аппарате «Анализатор тромбодинамики Т2-Т (СЛ АТ Т2-Т)» и интерпретировала полученные результаты.

Автор проанализировала медицинскую документацию, обобщила собранный материал и выполнила корректную статистическую обработку полученного материала с использованием современных методов вариационной статистики. Разработала прогностическую математическую модель течения острого панкреатита на основе параметров тромбодинамики (уравнение логистической регрессии), а также алгоритм индивидуализированной антикоагулянтной терапии и внедрила их в лечебный и учебный процессы. Проводила отбор пациентов для групп сравнения с последующим научным анализом, а также дала интерпретацию полученных результатов.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о механизмах развития острого панкреатита

Современная медицинская наука рассматривает острый панкреатит как полиэтиологическое заболевание, развитие которого обусловлено комплексным воздействием множества факторов. Согласно данным международных исследований, идентифицировано более 140 различных триггеров, способных инициировать патологический процесс [8, 18, 34, 40, 89, 98, 108, 126].

В настоящее время отсутствует единая общепринятая модель патогенеза острого панкреатита. В научной литературе обсуждается несколько конкурирующих теорий, объясняющих механизмы возникновения заболевания [8, 20, 24, 34, 40, 42, 53, 79, 120]:

- каналикулярная гипотеза («общего протока»);
- теория протоковой гипертензии;
- сосудистая теория;
- нейрогенная концепция;
- травматическая, инфекционно-аллергическая и аутоиммунная теории;
- метаболическая гипотеза.

Наибольшее распространение получила теория «общего протока», согласно которой анатомические особенности расположения панкреатического и общего желчного протоков создают условия для ретроградного заброса дуоденального содержимого и желчи. Однако клинические наблюдения демонстрируют, что для реализации патологического процесса недостаточно только рефлюкса – необходимо сочетание нескольких факторов: обструкции выводящих путей, повышения внутрипротокового давления, наличия инфекционного компонента и функциональных нарушений эпителия протоков и ацинарных клеток [8, 40, 34, 53, 58, 100, 106].

Формирование острого панкреатита требует сочетания нескольких

патогенетических факторов, ключевыми среди которых являются: обструкция выводящих путей поджелудочной железы, повышение интрадуктального давления, наличие инфекционного компонента, а также функциональные нарушения эпителиальной выстилки протоков и ацинарных клеток [8, 34, 53, 58, 82, 106].

Современные исследования рассматривают трансформацию острого панкреатита в панкреонекроз через призму феномена Санарелли – Шварцмана [16, 58]. Дискуссия о роли желчи в патогенезе продолжает оставаться актуальной. Помимо традиционно признанной функции активации панкреатических энзимов, в последних работах обсуждается прямое цитотоксическое действие желчи на панкреатоциты, обусловленное накоплением высокоактивных свободных радикалов [27, 38, 61].

Синтез так называемой «токсичной желчи» осуществляется гепатоцитами при участии ферментной системы цитохром Р-450. Рефлюкс данного секрета в панкреатические протоки рассматривается как потенциальный триггер развития острого панкреатита. Содержащиеся в желчи токсичные соединения способны интегрироваться в цепь окислительно-восстановительных реакций организма, вызывая циклическое повреждение тканей [8, 58, 111].

Дополнительным источником высокотоксичных метаболитов выступают полиморфноядерные нейтрофилы, осуществляющие фагоцитоз. Ключевым механизмом антибактериальной защиты этих клеток является генерация кислородсодержащих свободных радикалов из молекулярного кислорода в процессе респираторного взрыва [45, 80, 88].

Согласно современным представлениям, первичным эффектом «окислительного стресса» вне зависимости от его происхождения становится дезорганизация физиологической поляризованной секреции ацинарных клеток, формирующая состояние, обозначаемое как «панкреостаз» [27, 58, 61]. Данное нарушение провоцирует внутриклеточное накопление ферментов с их последующей неполяризованной экскрецией через базальные мембраны в интерстициальное пространство [8, 58].

Данное нарушение провоцирует внутриклеточное накопление ферментов с их последующей неполяризованной экскрецией через базальные мембраны в интерстициальное пространство [92].

Следует отметить, что подобный механизм секреции в минимальных объемах присутствует и в норме, что подтверждается обнаружением панкреатических энзимов в плазме крови здоровых. В физиологических условиях ферменты выводятся из интерстиция поджелудочной железы через лимфатическую систему в кровоток. Однако при патологических состояниях, когда большинство ацинарных клеток начинает секретировать ферменты не в просвет протоков, а в межклеточное пространство, возникает перенасыщение лимфатических путей [25, 44, 61].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что при снижении интенсивности окислительного стресса возможна реституция нормальной полярной секреции. Такая динамика характерна для случаев острого отечного панкреатита, разрешающегося без формирования грубых морфологических изменений – геморрагий и некроза. В противоположных сценариях наблюдается прогрессирование поражения железы с развитием некротического панкреатита, что патогенетически связано с активацией трипсина и процессами аутолиза органа [14, 16, 29, 58]. Активация протеолитических ферментов индуцирует каскад реакций с вовлечением полиморфноядерных нейтрофилов и макрофагов, что находит подтверждение в обнаружении продуктов лейкоцитарной активности в ткани поджелудочной железы и асцитической жидкости, а также ранней инфильтрацией нейтрофилов при экспериментальном моделировании панкреатита [6, 21, 55, 97, 106].

Существенную роль в патогенезе играют нейрогенные и протоковые факторы [14, 16, 42, 52, 58]. Симпатический отдел вегетативной нервной системы регулирует внутриорганное кровообращение поджелудочной железы, тогда как парасимпатический отдел контролирует ее секреторную активность [79]. Дисбаланс в их функциональном взаимодействии приводит к нарушениям микроциркуляции (ангиоспазм и сопутствующая гипоксия) и чрезмерной

стимуляции экзокринной секреции [53, 58].

Алкогольная интоксикация занимает второе место по распространенности среди причин развития острого панкреатита, составляя от 17 до 45 % всех случаев [8, 9, 14, 16, 20, 27, 40, 42, 52, 53, 58, 73]. В современной литературе обсуждаются три основных механизма патогенного воздействия этанола:

- прямое цитотоксическое повреждение ацинарных клеток этанолом и ацетальдегидом;
- обструкция панкреатических протоков вследствие образования белковых преципитатов;
- изменение реологических свойств желчи с развитием прямого цитотоксического эффекта.

Отдельное внимание в этиологии уделяется фармакологическим факторам. Зафиксированы случаи развития заболевания на фоне приема 85 лекарственных средств различной химической структуры, однако убедительные доказательства причинно-следственной связи остаются недостаточно изученными [30, 32, 40, 45, 58].

Научные представления о влиянии гиперлипидемии и гиперлипопротеинемии характеризуются отсутствием единой позиции. Отдельные исследования указывают на потенциальную значимость дислипидемии в патогенезе алкогольного поражения поджелудочной железы [42, 45, 58, 113].

Экспериментальные исследования демонстрируют, что острая гиперкальциемия провоцирует некроз ацинарных клеток и внутрипротоковую преципитацию белковых комплексов [46, 58, 77]. Патогенез острого панкреатита при гиперкальциемии остается недостаточно изученным, однако существует предположение о тромбогенном действии повышенной концентрации ионов кальция [2, 46, 58, 77].

Научные представления о влиянии гиперлипидемии и гиперлипопротеинемии на развитие острого панкреатита характеризуются отсутствием единой позиции. Отдельные исследования указывают на

потенциальную значимость дислипидемии в патогенезе алкогольного поражения поджелудочной железы [42, 45, 58, 113]. Не менее дискуссионным остается вопрос о роли гиперкальциемии, включая состояния, ассоциированные с первичными и вторичными нарушениями функции паращитовидных желез [45, 46, 58, 60].

Экспериментальные исследования на лабораторных животных продемонстрировали, что острая гиперкальциемия провоцирует некроз ацинарных клеток и внутрисекреторную преципитацию белковых комплексов [46, 58, 77]. В клинической практике описаны случаи развития острого панкреатита у пациентов с хроническим пиелонефритом на фоне ятрогенной гиперкальциемии, возникающей после процедур гемодиализа, проводимого в домашних условиях без использования натрий-катионового фильтра в диализной системе [58]. Аналогичные осложнения зафиксированы при проведении кальциевых нагрузочных тестов у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, а также на фоне тотального парентерального питания [37, 46].

Патогенез острого панкреатита при гиперкальциемии остается недостаточно изученным. Существует предположение о тромбогенном действии повышенной концентрации ионов кальция, приводящем к образованию микротромбов в сосудистой системе поджелудочной железы. Также обсуждается роль кальция как кофактора в процессах аутокаталитической активации трипсиногена [2, 58, 46, 77].

Патофизиологические механизмы летальных исходов при остром панкреатите отличаются многоуровневой сложностью. Согласно современным концепциям, патологический процесс включает как локальное повреждение панкреатической ткани и окружающих структур, так и системные эффекты, обусловленные высвобождением вазоактивных пептидов при активации трипсином их плазменных предшественников [20, 45, 53, 57, 58, 106, 116]. Это приводит к генерализованной вазодилатации, повышению сосудистой проницаемости и развитию гиповолемии, что в конечном итоге проявляется шоком, полиорганной недостаточностью и энцефалопатией с последующим присоединением локальных и генерализованных инфекционных осложнений [125].

Согласно данным различных исследований, в 40–60 % случаев некротизированная ткань поджелудочной железы подвергается вторичному инфицированию, преимущественно грамотрицательной микрофлорой кишечного происхождения [4, 13, 21, 22, 29, 45, 66, 68, 72, 79]. Раннее развитие инфекционных осложнений (в течение 1-2 недель от дебюта заболевания) при первоначально асептическом воспалении рассматривается как один из ключевых факторов высокой летальности при некротизирующем панкреатите [3, 8, 10, 11, 20, 22, 54, 66, 72]. В отличие от этого, локализация воспалительного процесса с формированием абсцессов ассоциирована с более благоприятным прогнозом [19, 21, 72, 94].

Экспериментальные и клинические наблюдения подтверждают, что бактериальная контаминация способствует трансформации отечной формы панкреатита в некротическую и отягощает его течение [58, 79, 84]. Согласно имеющимся данным, только микроорганизмы, продуцирующие мембраноповреждающие токсины и индуцирующие высвобождение эндогенных токсических веществ (в частности, лизолецитина), способны инициировать развитие деструктивного панкреатита [74, 88]. Указанными свойствами обладают некоторые грамположительные микроорганизмы, идентифицируемые в резецированных образцах панкреатической ткани.

Специальные исследования корреляции летальных исходов с морфологическими изменениями выявили отсутствие прямой зависимости между объемом поражения и прогнозом заболевания, одновременно установив взаимосвязь между тяжестью состояния и продолжительностью патологического процесса [70]. Длительность заболевания свыше трех недель может приводить к тотальному некрозу и аутолизу поджелудочной железы с развитием жизнеугрожающих осложнений. По данным В. С. Земскова и соавторов, летальность при некротизирующем панкреатите часто обусловлена вторичными изменениями в парапанкреатической клетчатке, которые, будучи изначально индуцированными панкреатическими ферментами, в дальнейшем приобретают автономное течение благодаря активации лизосомальных ферментов в

перипанкреатических тканях [58, 75].

1.2 Изменения в системе гемостаза при остром панкреатите

Современные исследования подтверждают, что реализация патогенетического потенциала протоковой гипертензии и билиарного рефлюкса при остром панкреатите в значительной степени детерминирована состоянием тканевой резистентности. По данным ряда авторов, ключевым предрасполагающим фактором выступает снижение жизнеспособности и функциональной устойчивости эпителиальной выстилки протоков и ацинарных клеток к повреждающим воздействиям [14, 42, 45, 52, 58].

Основополагающую роль в данном процессе играют нарушения микроциркуляторного русла поджелудочной железы, которые могут быть обусловлены как системными патологическими состояниями (например, критическое снижение перфузии органа до 94 % при шоковых состояниях), так и локальными факторами. Возникающая тканевая гипоксия инициирует внутриклеточную активацию энзимогенных гранул панкреоцитов с последующей экстрацеллюлярной миграцией протеолитических ферментов [86].

Среди локальных причин нарушения внутриорганной гемодинамики особого внимания заслуживают иммунопатологические механизмы и активация аутохтонной кишечной микрофлоры [1, 16, 20, 42, 52]. Хронические патологические процессы в поджелудочной железе и сопряженных органах гепатопанкреатодуоденальной зоны сопровождаются появлением циркулирующих иммунных комплексов и специфических антипанкреатических антител, концентрация которых существенно возрастает в фазе обострения. При образовании антител с тропностью к антигенам поджелудочной железы патологические изменения могут развиваться вследствие локального формирования и преципитации иммунных комплексов непосредственно в ткани органа, что приводит к структурно-функциональным повреждениям сосудистого эндотелия. Указанные процессы потенцируются набуханием коллагеновых

волокон и развитием периваскулярного отека [1, 16, 20, 42, 52].

Дополнительным отягчающим фактором выступает дисбаланс в системе гемостаза, характеризующийся активацией коагуляционного каскада при одновременном угнетении физиологических антикоагулянтных механизмов. Данные нарушения, характерные как для собственно панкреатита (обусловленные тромбопластиновым эффектом трипсина и калликреина), так и для аутоиммунных процессов, усугубляются повышением реологических показателей крови, что способствует агрегации форменных элементов и микротромбообразованию в системе терминального сосудистого русла. Возникающая гипоксия потенцирует цитопатологическое действие иммунных комплексов, фиксирующихся на поверхности тромботических масс [104].

Современные данные свидетельствуют о существовании тесной патофизиологической взаимосвязи между интенсивностью воспалительного ответа и активацией системы коагуляции. Воспалительный процесс не только стимулирует коагуляционный каскад, но и подавляет активность естественных антикоагулянтов, одновременно нарушая функциональную состоятельность фибринолитической системы, что в совокупности создает предпосылки для развития тромботических осложнений и прогрессирования органной дисфункции [59].

1.3 Современные методы оценки степени тяжести течения острого панкреатита

Современный диагностический арсенал при остром панкреатите включает комплексный подход, объединяющий инструментальные, лабораторные и специализированные методы оценки.

Инструментальная диагностика:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- компьютерная томография с трехмерной реконструкцией;
- магнитно-резонансная томография.

Лабораторные методы:

- определение прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови;
- оценка агрегационной активности тромбоцитов;
- анализ уровня лизоформ фосфолипидов и свободных жирных кислот;
- определение маркеров повреждения эндотелия;
- хемилюминесцентный анализ;
- иммунологические исследования (sE-селектин, Т-лимфоциты).

Специализированные подходы:

- нейросетевой анализ данных;
- генетическое тестирование;
- хроматографические методы;
- цитохимические исследования.

Прогностические шкалы:

- APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II);
- шкала Ranson;
- BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis);
- SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

Для прогнозирования деструктивных форм острого панкреатита разработана прогностическая модель на основе бинарной логистической регрессии, интегрирующая ультразвуковые критерии. Статистически значимыми маркерами ($p < 0,01$) являются: присутствие нечетко контурированных жидкостных скоплений в дебютные 24 часа госпитализации ($p < 0,001$); отсутствие визуализации поджелудочной железы ($p = 0,006$); наличие свободной жидкости в брюшной полости ($p = 0,001$). Обнаружение экссудативных образований любой локализации (сальниковая сумка, забрюшинная клетчатка) при первичном УЗ-сканировании ассоциировано с риском развития среднетяжелого и тяжелого течения патологии ($p < 0,001$) [51]. Невозможность визуализации поджелудочной железы (ПЖ) в условиях пареза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляет собой независимый негативный прогностический параметр ($p < 0,001$). Хотя указанные критерии не

обладают абсолютной специфичностью, их сочетание с клинико-лабораторными показателями усиливает точность стратификации пациентов. Диагностическая эффективность ультразвукового скрининга превышает информативность стандартных клинических шкал [2, 13].

Применение трехмерного компьютерного моделирования на основе данных КТ-исследования брюшной полости обеспечивает создание детализированных цветовых реконструкций архитектоники поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки [54, 91]. Данная методика позволяет выполнить точную количественную оценку объема некротического поражения, определить его топографо-анатомические характеристики и обосновать оптимальную хирургическую тактику, минимизируя субъективную интерпретацию результатов [67].

Данная технология позволила снизить частоту повторных оперативных вмешательств, обеспечила возможность раннего прогнозирования осложнённого течения заболевания [110, 115, 119].

Компьютерная томография является основным методом диагностики у пациентов с острым панкреатитом. Трёхмерная реконструкция позволяет оценить распространенность некротических изменений. Установлена прямая связь между объемом поражения забрюшинной клетчатки и выраженностью проявлений синдрома полиорганной недостаточности [54, 85].

Определение объемов некротических изменений посредством данной методики должно проводиться в максимально ранние сроки, что позволяет своевременно провести коррекцию терапии [55, 109, 117].

Одним из современных методов прогнозирования острого панкреатита является искусственная нейронная сеть, которая демонстрирует превосходство над традиционными статистическими подходами [1].

Анализ показал наличие значимых корреляций: степень тяжести пациентов на момент поступления в стационар положительно связана с индексами Рейса и общим индексом интоксикации. Отрицательные корреляции зафиксированы для лейкоцитарного индекса, индекса Гаркави и отношения лейкоцитов к скорости

оседания эритроцитов (СОЭ). Перечисленные критерии несут ключевую прогностическую нагрузку при остром панкреатите [60].

В рамках многомерного анализа данных использовались самоорганизующиеся сети Кохонена, которые производят кластеризацию информации в режиме обучения без участия учителя. Оптимальное количество кластеров определялось посредством расчета коэффициента контрастности разбиения. Экспериментальная часть исследования включала обучение нейроимитатора в режиме классификатора, объединяющего консилиум из 15 нейросетей (network1-network15) с заданным уровнем надежности 0,1. После проведения обучения и оптимизации архитектуры на основной выборке, включавшей 18 наборов данных первого и второго классов и 7 наборов третьего класса, была выполнена валидация на тестовой выборке. Результаты тестирования подтвердили высокую достоверность прогнозирования различных форм острого панкреатита в зависимости от этиологии [31].

Использование нейроимитатора NeuroPro 0,25 позволило провести оптимизацию нейросетевых структур для последующей программной реализации. Процедура упрощения включала редукцию количества исходных диагностических признаков при сохранении прогностической точности. В результате сформирован ансамбль из 15 оптимизированных нейросетей с установленными показателями значимости предикторов [11].

Для комплексной оценки диагностической ценности симптомов предложен коэффициент использования фактора (КИФ), агрегирующий данные с множества упрощенных нейросетей. Разработанный нейросетевой классификатор демонстрирует высокую точность стратификации пациентов по степени тяжести заболевания на основе характерных клинических признаков.

В качестве перспективного направления выступает разработка интерактивных компьютерных комплексов клинической поддержки, в основе которых лежит интерпретация (вербализация) оптимальных нейросетевых структур при сохранении высокой предиктивной точности. Подобные системы могут служить источником ценной дополнительной диагностики в реальной

клинической работе [41, 59].

В рамках стратификации риска при остром панкреатите значительную прогностическую ценность демонстрирует анализ параметров стандартизированных шкал оценки тяжести состояния [56]. Пациенты с деструктивными формами заболевания характеризуются значительной гетерогенностью клинических проявлений. Сформулированы дифференциальные критерии молниеносного течения патологии, позволяющие отграничить его от тяжелых форм острого панкреатита: раннее обращение за медицинской помощью (в течение первых 24 часов); быстрое развитие признаков полиорганной дисфункции; критически высокие показатели по интегральным шкалам (APACHE II ≥ 16 , Ranson ≥ 8 , SOFA ≥ 7 баллов); наличие ферментативного перитонита; достижение III-IV степени водно-электролитных нарушений в течение 48 часов от начала заболевания [124]. Морфологической основой молниеносного варианта течения служит обширное ($> 50\%$) некротическое поражение с преимущественной локализацией в головке и теле поджелудочной железы, сопровождающееся распространенным парапанкреатитом [93]. Разработанная концепция идентификации молниеносной формы острого панкреатита создает возможность раннего (в течение первых 48 часов) прогнозирования неблагоприятного клинического сценария, что имеет определяющее значение для своевременной коррекции терапевтической тактики [4, 87, 109].

Для прогнозирования осложненных форм острого панкреатита разработана комплексная диагностическая система, основанная на анализе ключевых клинико-лабораторных параметров. В диагностическую Таблицу включены следующие показатели: возраст, уровень гемоглобина, количество лейкоцитов, соотношение сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, содержание лимфоцитов и моноцитов, активность АЛТ и АСТ, концентрация глюкозы, результаты тимоловой пробы, уровень общего белка плазмы, показатели мочевины и креатинина, величина билирубина, протромбиновый индекс и длительность заболевания [118]. Для каждого параметра установлены диагностически значимые

диапазоны значений. Информативность признаков количественно оценена с помощью специально разработанной системы диагностических баллов (ДБ). Расчет ДБ производится по логарифмической формуле:

$$ДБ(x_i) = 10 \cdot \lg[P(x_i|A) / P(x_i|B)], \text{ где } P(x_i|A) \text{ и } P(x_i|B)$$

где P – частоты встречаемости конкретной градации признака в сравниваемых группах;

x_i – выявленная у пациента градацию признака;

A и B – диагностические пороговые значения.

Вероятность развития осложненного течения определяется путем суммирования диагностических баллов всех признаков. Итоговый показатель суммарных диагностических баллов с соответствующим знаком («+» или «-») характеризует индивидуальный риск неблагоприятного течения патологического процесса.

Разработанная методика обеспечивает объективную оценку тяжести состояния пациентов с острым панкреатитом на ранних стадиях заболевания и позволяет с высокой достоверностью прогнозировать вероятные исходы, что имеет важное значение для своевременной коррекции лечебной тактики [28].

Проведенное сравнительное исследование патологических состояний при различных клинических формах поражения поджелудочной железы демонстрирует, что шкала АРАСНЕ II обладает ограниченной чувствительностью в ранней диагностике трансформации синдрома полиорганной недостаточности в изолированную полиорганную недостаточность, выявляя данные изменения лишь на поздних стадиях заболевания [81].

Для более точной дифференциальной диагностики фаз воспалительного процесса предложено применение цитохимического анализа ферментативных систем полиморфноядерных лейкоцитов. В исследовании выполнялся динамический мониторинг лизосомальных ферментов гранулоцитов периферической крови в течение 20 суток, где исходные показатели при

выявлении панкреонекроза служили референсными значениями [90, 124].

Биохимический профиль нейтрофильных гранулоцитов включал определение катионных белков (метод В. Е. Пигаревского), миелопероксидазы (метод Р. Лилли), щелочной и кислой фосфатаз (методы Р. П. Нарциссова и L. Kaplow).

Интенсивность ферментативных реакций количественно оценивалась посредством расчета среднего цитохимического показателя по L. Kaplow [57].

Параллельно с цитохимическим анализом осуществлялась оценка тяжести состояния пациентов по шкале APACHE II в идентичные временные промежутки. Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрического критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$ с применением программного пакета «Statistika 7.0».

Результаты исследования свидетельствуют, что интегральная оценка по шкале APACHE II становится информативной в отношении полиорганной недостаточности только на 19–20-е сутки заболевания. В отличие от этого, цитохимический анализ гранулоцитарных ферментов демонстрирует характерные паттерны изменений уже в более ранние сроки [75].

У лиц с синдромом полиорганной дисфункции в первые 11 суток отмечается умеренное подавление активности миелопероксидазы и катионных белков с последующей стабилизацией на фоне лечения. Активность кислой и щелочной фосфатаз изначально повышена, затем постепенно уменьшается, но не возвращается к норме, сохраняясь выше эталонных пределов.

Развитие инфицированного панкреонекроза сопровождается более тяжелыми нарушениями со стороны ферментов: с 11-х суток отмечается значительное уменьшение концентрации катионных белков и активности миелопероксидазы наряду со стабилизацией фосфатаз и наличием обратных корреляционных связей. Указанные сдвиги способны служить ранними признаками деструкции при остром панкреатите [27].

Шкала BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) представляет собой эффективный инструмент стратификации риска, позволяющий

прогнозировать вероятность развития тяжелых форм острого панкреатита в течение начальных 24 часов госпитализации [93]. Ключевым преимуществом данной системы оценки является ее практическая ориентированность и быстрота применения по сравнению с более сложными шкалами, такими как Ranson или APACHE II, требующими продленного мониторинга в течение 48 часов и значительных временных ресурсов. Диагностические критерии шкалы BISAP включают: повышение уровня мочевины крови $\geq 8,1$ ммоль/л, нарушения сознания, наличие признаков системного воспалительного ответа (SIRS), возраст пациента старше 60 лет, обнаружение плеврального выпота [93].

Проведенные исследования демонстрируют, что при достижении суммарного показателя BISAP ≥ 3 баллов риск развития тяжелого течения острого панкреатита достигает 41,7 %. Пациенты данной категории требуют проведения интенсивного мониторинга и своевременного начала комплексной терапии в условиях отделения реанимации [53].

В рамках прогностической оценки течения острого панкреатита ряд исследователей предлагают мониторинг концентраций лизоформ фосфолипидов и свободных жирных кислот в плазме крови и клеточных элементах (эритроцитах, тромбоцитах). Проведенные исследования выявили закономерность: при отечной форме заболевания наблюдается повышение уровня лизофосфолипидов на 35,1–101,85 % и увеличение содержания свободных жирных кислот на 20,13–71,1 % относительно физиологической нормы [120]. Значимость данных показателей возрастает при трансформации процесса в панкреонекроз. В случае развития деструктивных осложнений регистрируется прогрессирующее нарушение липидного профиля как в плазме, так и в мембранах форменных элементов крови, что может служить дополнительным лабораторным критерием тяжести состояния [61].

Современные подходы к стратификации риска при остром панкреатите включают разработку интегральных систем оценки. Коллектив авторов (И. С. Малков, Р. В. Вашетко, А. Н. Лищенко) предложил пятибалльную шкалу, объединяющую клинические, лабораторные и инструментальные показатели.

Особое значение в прогностической модели отводится определению активности амилазы в забрюшинной клетчатке как маркера прогрессирования некротических изменений [122].

Вискунов В. Г. обосновал диагностическую ценность исследования внутриклеточных энзимов, позволяющих не только верифицировать форму патологии, но и прогнозировать ее динамику.

Принципиально новый подход разработан С. Ю. Березкиным, применившим метод анализа соответствий для создания графической модели дифференциальной диагностики. Пространственное распределение пациентов в системе координат продемонстрировало четкое разграничение между отечной и деструктивной формами заболевания при первичном обращении.

Валидация метода показала следующие результаты диагностической точности: верификация отечного панкреатита – 84,1 %; распознавание панкреонекроза – 89,7 %; общая точность классификации – 86,3 %.

Прогностическая эффективность оценки тяжести течения составила: легкая степень – 81,0 %; среднетяжелая степень – 60,6 %; тяжелое течение – 66,7 %; суммарная точность прогноза – 73,5 %. Полученные данные подтверждают перспективность использования многомерного статистического анализа для ранней стратификации пациентов с острым панкреатитом [62, 63].

Для прогнозирования течения острого гнойного панкреатита разработан метод динамического анализа, основанный на статистической обработке клинико-лабораторных показателей. Методология включает применение вариационного и корреляционного анализа с последующей аппроксимацией данных линейной функцией вида $y = a + bd$. Алгоритм предполагает постоянный сравнительный мониторинг текущих параметров состояния пациента (общесоматический статус, послеоперационная динамика, лабораторные показатели) с референсными значениями, представленными в виде нормативных графиков. Оценка вероятности развития осложнений осуществляется на основе анализа степени отклонения фактических лабораторных показателей от эталонных кривых. Валидация предложенного метода продемонстрировала его прогностическую

ценность на уровне 87 % при статистической значимости $p < 0,05$, что подтверждает его клиническую применимость для раннего выявления неблагоприятных исходов заболевания [30].

Разработана интегральная балльная система оценки нарушений иммунологического гомеостаза при деструктивных поражениях поджелудочной железы. В основу методики положен анализ 9 наиболее клинически значимых параметров иммунограммы, отражающих функциональную состоятельность фагоцитарного, клеточного и гуморального звеньев иммунной системы [49]. Проведенные исследования демонстрируют, что характеристика иммунного ответа, оцениваемая на 2-3-и сутки заболевания, обладает значительной прогностической ценностью в отношении течения тяжелого острого панкреатита и эффективности проводимой терапии. На основании суммарного балльного показателя выделены три категории пациентов: сохранный иммунный ответ (0–5 баллов) – ассоциирован с благоприятным прогнозом; патологический иммунный ответ (9 и более баллов) – характеризуется неблагоприятным течением и высоким риском гнойно-септических осложнений; неоднозначный иммунный ответ (6–8 баллов) – требует динамического наблюдения в связи с вариабельностью исхода. Установлено, что наиболее прогностически значимыми неблагоприятными факторами являются снижение концентрации иммуноглобулинов, угнетение метаболической активности нейтрофилов и лимфоцитопения. Данные маркеры могут служить ориентиром для своевременной коррекции терапевтической тактики [26, 64, 99].

Современные исследования подтверждают, что при остром панкреатите патологические процессы свободнорадикального окисления затрагивают не только липидные структуры, но и вызывают молекулярные повреждения белков, ДНК и внутриклеточных компонентов. В качестве метода детекции данных нарушений применяется хемилюминесцентный анализ, обладающий способностью регистрировать короткоживущие радикальные формы и не требующий сложной пробоподготовки [12]. Диагностически значимыми критериями развития инфицированного панкреонекроза являются максимальная

интенсивность хемилюминесценции сыворотки крови ниже 30 мВ, коэффициент К менее 0,056 у. е. Прогностически неблагоприятными маркерами течения заболевания считаются снижение интенсивности хемилюминесценции эритроцитов при одновременном двукратном увеличении интегрального показателя светосуммы, отсутствие положительной динамики в показателях перекисной резистентности эритроцитов в процессе наблюдения [69]. Данные параметры могут служить объективными критериями для ранней диагностики осложнений и оценки эффективности проводимой терапии при остром панкреатите [44, 115].

В клинической практике нашел применение метод прогнозирования исхода острого деструктивного панкреатита, основанный на количественном определении сывороточной концентрации прокальцитонина (ПКТ) в качестве лабораторного индикатора системного воспалительного ответа, ассоциированного с тяжелыми бактериальными инфекциями и септическими состояниями [78]. Патогенетической основой метода является нарушение процессов протеолитического преобразования ПКТ в кальцитонин под влиянием бактериальных эндотоксинов (преимущественно грамотрицательной флоры) и провоспалительных цитокинов, что приводит к накоплению предшественника гормона в системном кровотоке. Важной диагностической особенностью является специфичность повышения уровня ПКТ именно при генерализованных бактериальных инфекциях, тогда как локализованные воспалительные процессы не вызывают значительного увеличения его концентрации. Современные исследования демонстрируют статистически значимое различие в содержании ПКТ у пациентов с различными формами панкреатита: наиболее высокие показатели регистрируются при инфицированном панкреонекрозе, тогда как при стерильных некротических изменениях и отечной форме заболевания уровень маркера остается существенно ниже [23].

Существует метод оценки прогноза при остром деструктивном панкреатите, основанный на отслеживании динамики стандартных клинико-лабораторных маркеров. К ним относятся данные о состоянии пациента (температура тела,

признаки полиорганной недостаточности), результаты лабораторных исследований (уровень лейкоцитов, активность амилазы и липазы в крови, концентрация диастазы в моче, наличие сдвига в лейкоцитарной формуле и токсической зернистости нейтрофилов), а также интегральные показатели, рассчитываемые по шкалам APACHE II и SAPS II [50, 54].

В основе известного метода прогнозирования острого деструктивного панкреатита лежит анализ агрегационной активности тромбоцитов в крови пациента в динамике на фоне лечения [75]. Исследования показывают, что независимо от степени тяжести состояния, у всех пациентов наблюдается повышение этой активности. При этом полная нормализация функции тромбоцитов наступает к 15-м суткам в случаях нетяжелого течения, тогда как при тяжелых формах заболевания восстановление остается лишь частичным [11].

В ряде исследований рассматривается метод прогнозирования исхода острого деструктивного панкреатита, базирующийся на анализе количественного содержания и среднего объема тромбоцитов. Согласно этому подходу, в крови пациента измеряют указанные параметры, а затем рассчитывают циркулирующую функциональную массу тромбоцитов путем перемножения их количества на средний объем. Критерием для прогноза служит динамика данного показателя: его стабильный рост на протяжении минимум 10 суток указывает на благоприятный исход, тогда как снижение свидетельствует о развитии неблагоприятного течения болезни [31, 75].

Согласно данным некоторых авторов, для оценки глубины и направленности патологического процесса при остром панкреатите перспективным является мониторинг уровня лизофосфолипидов и свободных жирных кислот в плазме и форменных элементах крови. Так, при отечной форме регистрируется повышение лизофосфолипидов на 35,1–101,85 % и свободных жирных кислот на 20,13–71,1 %, тогда как при панкреонекрозе эти отклонения усугубляются [3]. Механизм связан с эндогенной интоксикацией, которая инициирует процессы мембранодеструкции в поджелудочной железе, что влечет за собой значительные сдвиги в липидном профиле. Модификации липидов

плазмы находятся в прямой корреляционной зависимости как от степени интоксикации, так и от активности деструктивного воспаления. Эксперименты на моделях острого панкреатита демонстрируют, что тяжесть поражения органа, определяемая по составу мембранных фосфолипидов, коррелирует с расстройствами липидного метаболизма и накоплением в крови гидрофильных и гидрофобных токсинов. Взаимосвязь между выраженностью липидных нарушений, уровнем токсических продуктов и тяжестью состояния обосновывает их применение в прогнозировании течения заболевания, особенно при проведении динамической оценки [5].

Для прогнозирования риска некроза поджелудочной железы может применяться оценка маркеров эндотелиального повреждения и полиморфизма гена NOS3. В рамках этого подхода в первые 10 дней заболевания, а затем с недельными интервалами, измеряют уровень васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) и количество десквамированных эндотелиоцитов в сыворотке крови. Параллельно методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) анализируют полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота. Исследования демонстрируют повышение маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым панкреатитом (ОП). Концентрация VEGF достигала $(517,2 \pm 619,3)$ пг/мл ($p = 0,0002$). При этом в группе с септическими осложнениями зафиксирована обратная корреляция между уровнем VEGF и тяжестью сепсиса ($r = -0,38$; 95 % ДИ от $-0,372$ до $-0,387$; $p = 0,003$). Также отмечена тенденция к росту доли гетерозигот GT до 50 % среди пациентов с ОП и сепсисом. Снижение или отсутствие роста концентрации VEGF в сыворотке крови ассоциируется с ухудшением состояния пациента и рассматривается как неблагоприятный прогностический признак [75].

Выраженность некротического процесса в поджелудочной железе имеет прямую корреляцию со степенью снижения интенсивности сверхслабого свечения (хемилюминесценции) сыворотки и плазмы крови. В этой связи, падение показателей хемилюминесценции ниже исходного уровня рассматривается как негативный прогностический признак, указывающий на трансформацию

воспаления в гнойно-некротическую стадию. Данный параметр также может использоваться для оценки тяжести и необратимости патологических изменений.

Согласно исследованиям О. В. Тепляковой и Н. И. Цедрик, для диагностики и прогноза тяжелого панкреонекроза применялись хемилюминесцентные критерии [7]. У всех пациентов анализировались показатели железоиндуцированной люминолзависимой хемилюминесценции сыворотки крови и эритроцитов. Критическим маркером инфицированного панкреонекроза является снижение максимальной интенсивности свечения сыворотки ниже 30 мВ, при этом чувствительность и специфичность метода составляют 92,5 % и 83,7 % соответственно [57]. О неблагоприятном течении заболевания также свидетельствует снижение интенсивности хемилюминесценции эритроцитов на фоне двукратного увеличения общей светосуммы и отсутствие роста их перекисной резистентности в послеоперационном периоде.

С целью прогнозирования исхода острого панкреатита проводился динамический мониторинг концентрации васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) и количества десквамированных эндотелиоцитов. Замеры выполнялись в начальный 10-дневный период с момента заболевания, а затем повторялись каждые 5–7 дней. Качество репаративных процессов при панкреонекрозе оценивали по уровню VEGF. В норме адекватный воспалительный ответ сопровождается образованием полноценной грануляционной ткани. Однако нарушение межклеточных взаимодействий ведет к дисрегенерации – сбою в стереотипном течении воспалительно-репаративного процесса. Одной из форм такой патологии является резкое угнетение регенерации, сопровождающееся распространением гнойно-некротического воспаления и формированием неполноценной, бедной фибробластами и волокнами грануляционной ткани с выраженным отеком межклеточного матрикса. VEGF, продуцируемый эндотелиальными клетками, макрофагами и другими клетками в условиях гипоксии, играет ключевую роль в репарации. Данный биорегулятор оказывает влияние на рост, перемещение эндотелиальных клеток, запускает процесс формирования сосудистых структур и сетей

капилляров, поддерживает жизнеспособность новообразованных микрососудов и контролирует их проницаемость. Уменьшение концентрации VEGF вызывает запрограммированную гибель эндотелия, запустевание просвета сосудов и их обратное развитие.

При тяжелой форме острого панкреатита снижение в крови содержания этого фактора служит признаком развивающейся дисфункции эндотелия и может использоваться как индикатор системного воспалительного ответа (СВО). Выявленная закономерность говорит о том, что организм неспособен сформировать полноценный изолирующий барьер вокруг очагов распада тканей. В результате медиаторы воспаления и эндотоксины попадают в общее кровеносное русло, что способствует распространению зоны некроза и усилению проявлений СВО. С другой стороны, у тех больных, где регистрируется повышение уровня VEGF (даже при обширных деструкциях), прогноз более положительный. Причем вначале у пациентов с тяжелым течением панкреатита показатели VEGF в плазме крови значимо превышают норму [10].

Современные исследования отмечают значимость прогностической роли маркеров перекисного окисления.

Прогнозирование вероятности перехода панкреонекроза в инфицированную форму при исследовании перитонеального выпота панкреатогенного происхождения возможно на основе следующих динамических параметров. На 8–14-е сутки от начала болезни показателем служит падение уровня антиоксидантной защиты в полтора раза или более. В интервале 15–28 суток критерием риска выступает увеличение этого же показателя минимум вдвое, но при условии, что концентрация диеновых конъюгатов остаётся устойчиво повышенной [65].

Особого внимания заслуживает отслеживание содержания двух белков сыворотки – лактоферрина (ЛФ) и макроглобулина (МГ) – в корреляции с выраженностью воспаления. Как показывают наблюдения, по мере прогрессирования острого панкреатита любой формы концентрация ЛФ неуклонно нарастает. Что касается уровня МГ, здесь прослеживается обратная

связь с тяжестью патологии: самые высокие показатели фиксируются при отёчном варианте, средние – при септическом течении, а самые низкие – при панкреонекрозе, осложнённом инфекцией. Сочетание высокого уровня ЛФ с низкими показателями МГ свидетельствует о выраженных деструктивных изменениях в поджелудочной железе. Положительная динамика в виде снижения ЛФ и нормализации МГ после проведенной терапии является значимым диагностическим критерием, отражающим уменьшение остроты воспалительного процесса и эффективность лечения.

Прогностическая значимость иммунологических маркеров при остром панкреатите подтверждается многочисленными исследованиями. Установлена прямая зависимость между концентрацией растворимого Е-селектина (sE-селектин) и тяжестью патологического процесса [60]. Аналогичным образом, прогрессирующее увеличение уровня растворимых рецепторов ФНО- α (TNF- α) коррелирует с ухудшением клинической картины заболевания [33, 65, 102].

В каскаде иммунных реакций ключевую роль играют интерлейкины. ИЛ-1 (IL-1) опосредованно, через активацию Т-лимфоцитов, индуцирует синтез ИЛ-2 (IL-2) – фактора роста Т-клеток. Биологическая функция ИЛ-2 заключается в связывании со специфическими рецепторами (IL-2R) на поверхности Т-хелперов (CD4+), что делает его маркером активности этой популяции лимфоцитов [17, 34, 71, 105]. Высокий уровень растворимого рецептора ИЛ-2 (sIL-2R) является прогностическим признаком развития полиорганной недостаточности при ОП [58]. Интерлейкин-6 (IL-6), продуцируемый моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками, служит основным стимулятором синтеза белков острой фазы воспаления. Его концентрация интегрально отражает активность провоспалительных цитокинов, а стойкое повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови ассоциируется с высоким риском осложнений и летальности. Важно, что уровень ИЛ-6 позволяет прогнозировать развитие осложнений на 24–36 часов раньше, чем С-реактивный белок (СРБ) [12, 35, 114].

Интерлейкин-8, продуцируемый клетками эндотелия и фагоцитирующими клетками, выступает в роли мощного хемотаксического фактора и стимулятора

нейтрофильных гранулоцитов. Данный медиатор вносит весомый вклад в механизмы развития лёгочных нарушений, ассоциированных с сепсисом. У пациентов с отёчной разновидностью острого панкреатита высокое содержание ИЛ-8 как в кровяном русле, так и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа связано с возникновением респираторного дистресс-синдрома. При остром панкреатите характер изменения концентрации ИЛ-8 зачастую повторяет динамику уровня интерлейкина-6 [36].

В группе цитокинов с противовоспалительной активностью ключевую роль играет ИЛ-10. Этот медиатор синтезируется моноцитарно-макрофагальными клетками, а также Т- и В-лимфоцитами. При остром панкреатите его рассматривают как фактор, благоприятно влияющий на клинико-функциональные параметры. Что касается ИЛ-11, то его выявление в общем кровотоке сопряжено с трудностями: данный интерлейкин обнаруживается главным образом в зонах локального тканевого распада, причём его содержание прямо и достоверно коррелирует со степенью тяжести панкреатического воспаления [37].

У больных острым панкреатитом регистрируются существенные сдвиги в иммунном профиле. Отмечается падение общего пула Т-лимфоцитов, в особенности фракции CD4⁺ (хелперной субпопуляции), что указывает на развитие иммунодепрессивного состояния. Количество CD4-позитивных клеток связано с показателями эндотоксемии и уровнем интерлейкина-6, определяя степень тяжести пациента. В ранней фазе заболевания выявляется лимфопения, а в дальнейшем прослеживается отрицательная корреляция между динамикой С-реактивного белка и числом Т-клеток на фоне убыли Т-хелперов, что говорит о неполноценности иммунного реагирования. При инфицировании некротических масс поджелудочной железы также падает содержание CD4⁺ лимфоцитов, и это явление сопровождается уменьшением концентрации ИЛ-2 [3, 82, 96]. Снижение содержания как CD4⁺, так и CD8⁺ популяций лимфоцитов подтверждает, что Т-клеточное иммунное звено играет определяющую роль в предсказании исхода заболевания. Данный лабораторный параметр, по сути, служит количественным выражением глубины иммуносупрессии и выступает в качестве

индикатора неблагоприятного (тяжёлого) течения острого панкреатита [38].

С целью прогнозирования исхода и тяжести некротического панкреатита был разработан метод, основанный на флуоресцентном анализе количественных и качественных характеристик сывороточного альбумина. О развитии деструктивного процесса в поджелудочной железе свидетельствовали такие лабораторные сдвиги, как рост концентрации С-реактивного белка, повышение активности щелочной фосфатазы на фоне снижения активности холинэстеразы. Авторы метода указывают, что стойкое снижение уровня ионизированного кальция (Ca^{2+}) в крови ниже критического порога в 1,5 ммоль/л в ходе терапии рассматривается как прогностически неблагоприятный признак [14].

Определение клинически значимых генетических маркеров открывает возможности для прогнозирования характера течения острого панкреатита (ОП). В ходе исследования по типу «случай–контроль» была выявлена ассоциация между полиморфизмом rs6119534 гена GGT7 (генотип С/Т) и повышенной вероятностью развития как ОП в целом ($\text{OR} = 1,94$; 95 % ДИ = 1,41–2,68; $P < 0,0001$), так и его отечной формы в частности ($P < 0,0001$). Установлено, что выявленная связь является независимой от пола и возраста пациентов, что подтверждено с помощью моделей множественной регрессии.

Особую клиническую ценность представляет идентификация маркеров, повышающих риск панкреонекроза на начальных стадиях заболевания. В результате анализа было определено, что таким предиктором является полиморфный вариант rs11546155 гена GGT7 (аллель А, $\text{OR} = 1,92$; 95 % ДИ 1,22–3,03; $P = 0,004$). Кроме того, генотип Т/Т локуса rs6119534 более чем в пять раз чаще встречался среди пациентов с тяжелой степенью ОП.

Важным методологическим аспектом работы стал анализ промежуточных фенотипов, патогенетически связанных с ОП. Исследовались ассоциации полиморфных локусов гена GGT7 с рядом биохимических показателей: уровнем окисленного глутатиона (GSSG), концентрацией активных форм кислорода (ROS), активностью амилазы и количеством лейкоцитов в крови. Поскольку распределение количественных показателей значимо отличалось от нормального

($P < 0,05$, критерий Колмогорова – Смирнова), для их описания использовались медианы и 25/75-квартили. Для оценки влияния однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) на нормализованные количественные показатели был применен метод линейного регрессионного анализа [107]. Дальнейший анализ выявил ассоциации изучаемых полиморфизмов с риском осложнений. Показано, что вариант rs11546155 (генотипы G/A-A/A, OR = 1,82; 95 % ДИ 1,06–3,12; $P = 0,03$) ассоциирован с инфицированным панкреонекрозом, а rs6119534 (генотип T/T, OR = 7,99, 95 % ДИ 1,35–47,18; $P = 0,017$) – с развитием гнойного парапанкреатита. Помимо прочего, выявлена корреляция между носительством аллельного варианта A/A в локусе rs11546155 и повышенной склонностью к эрозивным геморрагиям (отношение шансов составило 20,16; 95 % доверительный интервал 1,82–223,37; уровень значимости $p = 0,05$). Полученные результаты позволяют утверждать, что исследованные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в составе гена GGT7 могут выступать в качестве диагностических и прогностических маркеров при остром панкреатите [1].

Для выявления деструктивных разновидностей панкреатита предложен способ, использующий данные газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Данный подход базируется на вычислении обобщённого интоксикационного индекса. Он выводится путём присвоения баллов ключевым хроматографическим детерминантам: летучим жирным кислотам (отражают анаэробную интоксикацию); фенилкарбоновым кислотам (указывают на риск запуска системного воспаления); диаминам, полиаминам и ароматическим аминам (свидетельствуют о деградации белков тканей).

Балльная оценка для каждого типа показателей, выраженная в условных единицах, соответствует их весовому вкладу. Эти веса были определены методом факторного анализа по результатам обследования всех категорий пациентов. Динамика интегрального хроматографического показателя служит статистически значимым прогностическим критерием тяжести инфицированного панкреонекроза. Превышение значения 30,0 единиц свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания [20].

Прогнозирование тяжести течения острого панкреатита, определение оптимальных сроков хирургического вмешательства и оценка риска послеоперационных осложнений возможны при комплексном анализе спонтанного и стимулированного НСТ-теста, активности миелопероксидазы в сочетании с традиционными клинико-инструментальными методами. Особое прогностическое значение имеют исходные параметры кислородзависимых ферментных систем нейтрофилов и их соотношение.

Для идентификации и количественной оценки химических соединений в нейтрофилах применялись цитохимические методы. Активность ферментов НАДН- и НАДФН-оксидазной систем изучали с помощью НСТ-теста по методу И. В. Нестеровой (1980) с микроскопией препаратов при иммерсионном увеличении и оценкой по Kaplow (1955).

Ключевым прогностическим параметром является не абсолютное значение НСТ-теста, а коэффициент стимуляции (КМ) – соотношение между стимулированными и спонтанными показателями. У пациентов с исходно высоким КМ отмечалось неосложненное течение заболевания с благоприятным исходом. В то же время у больных с низким исходным КМ наблюдалось развитие осложнений со 100 % летальностью.

При отечной форме острого панкреатита на фоне консервативной терапии не регистрировались резкие изменения показателей НСТ-теста, отмечалось их плавное снижение в процессе лечения с сохранением более высоких значений стимулированной реакции по сравнению со спонтанной.

Активность миелопероксидазы снижалась при развитии осложнений и операционном стрессе. Регресс осложнений сопровождался повышением цитохимического индекса (ЦИ) миелопероксидазы, тогда как прогрессирование заболевания характеризовалось стойким снижением этого показателя вплоть до летального исхода. При отечной форме панкреатита значительных изменений ЦИ миелопероксидазы не отмечалось, а к моменту выписки наблюдалось его повышение [29].

Определение соматотипа с количественной оценкой, позволяющей

классифицировать пациента по типу телосложения, представляет собой дополнительный критерий для раннего прогнозирования вариантов течения острого панкреатита [59]. Установление типа телосложения и характера питания пациента служит важным дополнением к комплексной клинической оценке, позволяя идентифицировать риск неблагоприятного исхода и развития тяжелых форм заболевания, а также индивидуализировать лечебную тактику.

Согласно полученным данным, наибольшей прогностической ценностью в отношении неблагоприятного исхода обладают показатели соматотипа и типа питания, что подтверждается максимальной площадью под ROC-кривыми (AUC). Определенную прогностическую значимость также демонстрирует индекс массы тела. В отличие от этих параметров, такие показатели, как возраст пациента и уровень альфа-амилазы крови, не имели статистически значимой прогностической ценности в ранние сроки заболевания.

Анализ по шкале Ranson также не выявил значимой корреляции с последующим ухудшением состояния пациентов. Это объясняется тем, что в раннем периоде заболевания критерии Ranson не позволяют достоверно идентифицировать пациентов с потенциально тяжелым течением панкреатита.

Установлено, что брахиморфные и близкие к ним мезоморфные соматотипы являются достоверными факторами риска раннего ухудшения состояния пациентов. Результаты исследования подтверждают, что оценка соматотипа представляет собой единственный статистически значимый критерий прогнозирования ухудшения состояния на фоне базисной терапии [92].

Шкала Ranson в данной клинической ситуации не обладает достаточной прогностической ценностью, поскольку у части пациентов все же отмечалось прогрессирование заболевания, потребовавшее перевода в отделение реанимации. В условиях хирургического стационара данная шкала фактически лишь констатирует текущую тяжесть состояния, не обеспечивая достоверного прогнозирования динамики патологического процесса. Также установлено, что ИМТ и тип питания пациента не являются независимыми достоверными критериями прогноза ухудшения состояния [47].

1.4 Профилактика коагулопатии у больных с острым панкреатитом

Расстройства в свёртывающей системе крови являются одним из ключевых патогенетических механизмов острого панкреатита, особенно при его тяжёлых вариантах течения. Генерализованная воспалительная реакция, характерная для данной патологии, индуцирует многоступенчатые и комплексные сдвиги в коагуляционном каскаде, а именно: активацию тромбоцитарного звена, состояние гиперкоагуляции, последующий вторичный гиперфибринолиз, а в некоторых ситуациях – картину диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрома) [88]. При этом ресурсы естественных антикоагулянтов – антитромбина III, а также протеинов C и S – нередко истощаются [61]. В этой связи предупреждение и своевременная коррекция коагулопатии выступают крайне значимым элементом интенсивного лечения, в особенности при среднетяжелых и тяжелых формах заболевания [4].

Частота тромботических событий при тяжёлом течении острого панкреатита варьирует в пределах 13–24 % случаев [117]. К ведущим факторам, повышающим этот риск, относят наличие панкреонекроза (особенно при вовлечении тела и хвостовой части поджелудочной железы), а также присутствие жидкостных образований перипанкреатической локализации.

Воспалительный процесс, развивающийся при остром панкреатите, приводит в действие механизмы свёртывания, угнетает функциональную активность природных антикоагулянтов и нарушает работу фибринолитической системы, что в комплексе формирует почву для неконтролируемого тромбообразования. Центральную роль в сопряжении воспалительных и коагуляционных реакций играет тканевой фактор, экспрессия которого индуцируется на поверхности активированных моноцитов и эндотелия под воздействием провоспалительных цитокинов (в частности, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8). Тканевой фактор активирует внешний путь свёртывания, следствием чего становится избыточное образование тромбина и формирование в микроциркуляторном русле ПЖ и других органов фибриновых микротромбов [61].

Антикоагулянтные препараты подавляют чрезмерную активность коагуляционного каскада, что позволяет предотвратить или уменьшить образование микротромбов в сосудистом русле поджелудочной железы. Это, в свою очередь, ослабляет ишемическое повреждение тканей, сдерживает расширение некротических зон и улучшает тканевую перфузию [4]. Кроме того, антикоагулянтам присуще прямое противовоспалительное действие: они уменьшают секрецию провоспалительных цитокинов, блокируют адгезию и миграцию лейкоцитов, тормозят активацию системы комплемента. Также терапия антикоагулянтами способна предупредить развитие и усугубление ДВС-синдрома, снижая риск перехода гиперкоагуляционной фазы в гипокоагуляцию с потенциально фатальными геморрагиями [61].

К числу основных достоинств низкомолекулярных гепаринов относят: предсказуемый фармакокинетический профиль, высокую биодоступность (около 90 % при подкожном введении), возможность однократного или двукратного введения в сутки без рутинного лабораторного контроля (по активности анти-Ха фактора), меньшую (по сравнению с нефракционированным гепарином) частоту гепарин-индуцированной тромбоцитопении, а также менее выраженное воздействие на тромбоцитарную агрегацию и меньший риск остеопороза при длительном курсе применения [88].

Рандомизированные клинические исследования и метаанализы показали, что использование низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин, надропарин, дальтепарин) у лиц с тяжёлым острым панкреатитом даёт следующие результаты: снижение частоты венозных тромбозов (тромбоз глубоких вен – с 18 % до 6 %, ТЭЛА – с 9 % до 2 %) при введении в профилактических дозировках; уменьшение темпов прогрессирования панкреонекроза и потребности в открытых хирургических некрсеквестрэктомиях (с 45 % до 18–22 %); сокращение летальности при тяжёлом панкреатите, осложнившимся сепсисом и полиорганной недостаточностью, в среднем с 30–35 % до 15–20 % при условии раннего начала терапии (в первые 48–72 часа) [61].

В работе, выполненной на базе НИИ скорой помощи имени

Н. В. Склифосовского, было продемонстрировано, что применение расширенной лечебной тактики при тяжёлом остром панкреатите, включающей раннее назначение НМГ (эноксапарин по 0,5 мг/кг дважды в сутки), сорбционную гемокоррекцию и раннюю энтеральную поддержку, позволило в 1,6 раза уменьшить частоту гнойно-септических осложнений, в 1,5 раза – частоту полиорганной недостаточности и в 1,7 раза – летальность по сравнению с группой стандартной терапии [4].

Несмотря на убедительную доказательную базу клинической эффективности антикоагулянтной терапии, до настоящего времени отсутствуют единые стандартизированные клинические протоколы, которые регламентировали бы показания к её назначению, выбор конкретного препарата, режим дозирования, продолжительность лечения и критерии его результативности при остром панкреатите [88].

Антикоагулянтная терапия сопряжена с опасностью геморрагических осложнений, вероятность которых возрастает на фоне деструктивных изменений поджелудочной железы, аррозивных кровотечений из псевдоаневризм и при проведении инвазивных манипуляций (например, пункций или дренирований). Частота выраженных кровотечений на фоне приёма НМГ у больных панкреонекрозом достигает 3–8 % [123]. В связи с этим особенно актуален персонализированный подход, основанный на комплексной оценке системы гемостаза, который позволяет выделить пациентов, получающих максимальную пользу от антикоагуляции при минимальном геморрагическом риске.

Большинство экспертов едины во мнении, что антикоагулянтная профилактика должна инициироваться максимально рано (в интервале 24–72 часов от момента госпитализации) у больных со среднетяжёлым и тяжёлым течением острого панкреатита, особенно при наличии таких факторов венозного тромбозного риска, как возраст старше 60 лет, ожирение, варикозное расширение вен, онкопатология в анамнезе, иммобилизация [4]. Тем не менее чёткие лабораторные либо инструментальные маркеры, определяющие «терапевтическое окно» для максимально безопасного и эффективного старта

антикоагуляции, пока не установлены.

В актуализированных клинических рекомендациях Японского общества тромбоза и гемостаза (JSTH, 2024) подчёркивается, что ДВС-синдром при остром панкреатите демонстрирует ряд уникальных особенностей (преобладание гиперкоагуляции на ранних стадиях, вторичный характер фибринолиза) и требует дифференцированного терапевтического подхода.

Американская коллегия торакальных врачей в 11-м пересмотре руководства по профилактике венозных тромбозов (2023) также рекомендует рутинное применение фармакологической профилактики (низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин или фондапаринукс) для всех госпитализированных пациентов с острым панкреатитом при отсутствии высокого риска кровотечения.

Тем не менее следует признать, что доказательная база относительно применения антикоагулянтов при остром панкреатите остаётся ограниченной, и значительная часть рекомендаций основана на экстраполяции данных, полученных на общих группах хирургических и терапевтических больных [88].

Таким образом, коагулопатия выступает не просто одним из осложнений, но ключевым патогенетическим звеном тяжёлого острого панкреатита, во многом определяющим риск тромботических событий, распространённость панкреонекроза и конечный исход заболевания. Профилактика коагулопатии, включающая своевременное и обоснованное назначение антикоагулянтной терапии (преимущественно низкомолекулярными гепаринами), должна рассматриваться как обязательный компонент интенсивной терапии пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением острого панкреатита.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика клинических наблюдений

В основу работы положены данные 90 больных, проходивших комплексное лечение в отделении хирургии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита» в период с апреля 2023 года по апрель 2025 года. Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 127 от 25.04.2023).

Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 60 лет; установленный диагноз «острый панкреатит, основанный на клинико-лабораторных данных, объективном осмотре, подтвержденных ультразвуковым исследованием органов брюшной полости и/или компьютерной томографией органов брюшной полости.

Критериями исключения больных были: другие виды острой патологии органов брюшной полости (острый холецистит, гепатит, колит) и все их хронические формы, а также острая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, острые нарушения мозгового кровообращения, патологии системы гемостаза, поздняя фаза течения острого панкреатита.

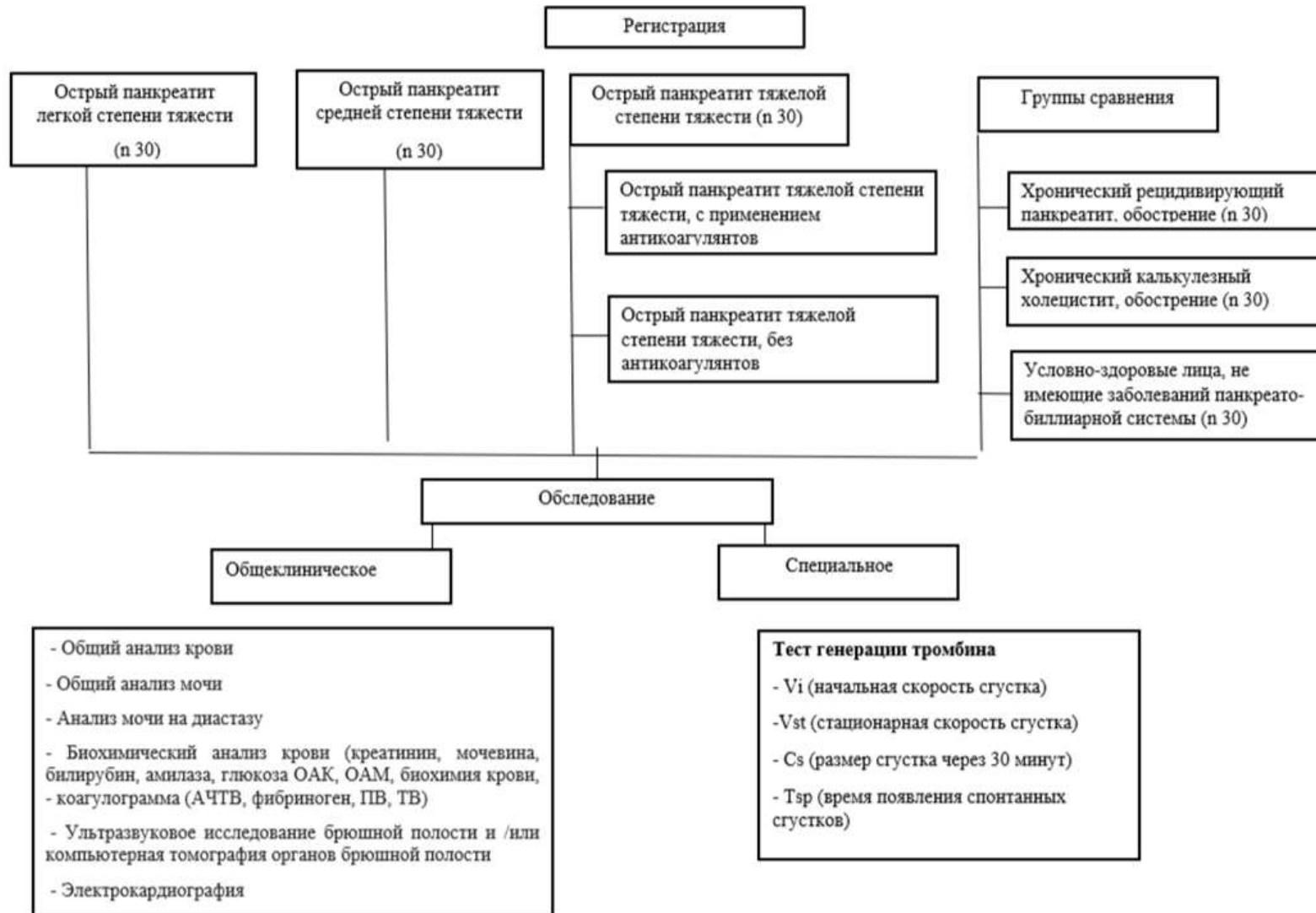


Рисунок 1 – Дизайн и структура исследования

2.1.1 Распределение пациентов по группам тяжести острого панкреатита

Распределение пациентов на подгруппы (лёгкая, средняя, тяжёлая степень) проводилось в первые 24 часа от момента госпитализации на основании следующих критериев.

Таблица 1 – Критерии распределения пациентов по группам тяжести острого панкреатита (в день поступления)

Критерий	Лёгкая степень (n = 30)	Средняя степень (n = 30)	Тяжёлая степень (n = 30)
ССВО	< 2 критериев	≥ 2 критериев	≥ 2 критериев, прогрессирующий
КТ с контрастированием	отёк, без зон некроза	жидкостные скопления	участки без накопления контраста (некроз)
Шкала И. И. Джанелидзе	0–1 балл	2–4 балла	≥ 5 баллов
Примечание. Критерии тяжести соответствуют пересмотренной классификации Atlanta 2012 и клиническим рекомендациям Минздрава России «Острый панкреатит» (2023). Диагноз панкреонекроза (тяжёлая степень) верифицирован при КТ с внутривенным контрастированием и/или интраоперационно. Шкала И. И. Джанелидзе.			

В соответствии с поставленными задачами исследуемая группа (n = 90) была разделена на подгруппы в зависимости от характера воспалительного изменения в поджелудочной железе и течения заболевания согласно МКБ-10 (K85).

1 подгруппа (n = 30) – пациенты с острым панкреатитом, тяжелой степени тяжести. Критерии включения: признаки деструктивного панкреатита, установленные на основании клинико-лабораторных данных, подтвержденные интраоперационно и/или при гистологическом исследовании. Диагноз асептического панкреонекроза верифицируется при КТ с внутривенным контрастированием: наличие участков поджелудочной железы и/или

забрюшинной клетчатки, не накапливающих контрастный препарат (зоны некроза). УЗИ-признаками деструкции являются: нечеткость контуров железы, наличие жидкостных скоплений в сальниковой сумке и забрюшинном пространстве, снижение кровотока при доплерографии в сочетании с критериями системной воспалительной реакции и персистирующей органной недостаточностью (по шкале SOFA ≥ 2 в течение 48 часов). При невозможности выполнения внутривенного болюсного контрастирования (наличие противопоказаний) деструктивный характер панкреатита на нативной КТ установлен на основании следующих критериев: значительное увеличение поджелудочной железы с нечеткостью контуров, наличие инфильтрации парапанкреатической клетчатки и жидкостных скоплений в сальниковой сумке и забрюшинном пространстве. Критериями исключения служили наличие газа в зоне некроза по данным КТ (патогномоничный признак инфицирования). Интраоперационными критериями деструктивного панкреатита служат макроскопические изменения поджелудочной железы (очаги темно-багрового или черного цвета, дряблая консистенция ткани, наличие стеатонекрозов), геморрагический или фибринозный характер перитонеального выпота, а также распространение некротического процесса на забрюшинную клетчатку.

Выделена подгруппа ($n = 15$) – пациенты с острым панкреатитом, тяжелой степени тяжести, которым к комплексному консервативному лечению добавлены антикоагулянты.

2 подгруппа ($n = 30$) – пациенты с острым панкреатитом средней степени тяжести. Критерии включения: признаки острого панкреатита, установленные на основании клинико-лабораторных данных, подтвержденные интраоперационно и/или ультразвуковым исследованием органов брюшной полости и/или компьютерной томографией органов брюшной полости.

3 подгруппа ($n = 30$) – пациенты с острым панкреатитом легкой степени тяжести. Критерии включения: признаки острого панкреатита, установленные на основании клинико-лабораторных данных, подтвержденные интраоперационно и/или ультразвуковым исследованием органов брюшной полости и/или

компьютерной томографией органов брюшной полости.

Группа сравнения I (n = 90):

- пациенты, находившиеся в стационаре с хроническим рецидивирующим панкреатитом (n = 30) стадии обострения, у которых при полном обследовании не выявлено патологии гастродуоденальной зоны и желчевыводящих путей. В исследование включались пациенты, страдающие хроническим рецидивирующим панкреатитом с нарушением внешнесекреторной функции в возрасте от 18 до 60 лет, при обследовании которых не выявлено патологии желудка, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, печени. Из исследования исключались пациенты, страдающие хроническим рецидивирующим панкреатитом с нарушением внутрисекреторной функции, другими формами хронического и острого панкреатитов, в возрасте младше 18 и старше 60 лет, при обследовании которых выявлены патологии желудка, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, печени;

- пациенты, находившиеся в стационаре с желчнокаменной болезнью, хроническим калькулезным холециститом в стадии обострения (n = 30). В исследование включались пациенты, страдающие хроническим калькулезным холециститом, в возрасте от 18 до 60 лет, при обследовании которых не выявлено патологии желудка, поджелудочной железы. Из исследования исключались пациенты, страдающие хроническим холециститом, другими формами хронического и острого панкреатита, в возрасте младше 18 и старше 60 лет, при обследовании которых выявлены патологии желудка, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, печени.

Группа сравнения II

- условно-здоровые лица, не имеющие заболеваний панкреато-биллиарной системы. В исследование включались пациенты, в возрасте от 18 до 60 лет, при обследовании которых не выявлено патологии желудка, поджелудочной железы, печени, желчного пузыря, коагулопатий, сердечно-сосудистых заболеваний. Из исследования исключались пациенты, в возрасте младше 18 и старше 60 лет, при обследовании которых выявлены патологии желудка, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, печени, коагулопатии, сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2 – Характеристика групп объектов исследования, (Me [25p; 75p])

Показатели	Группы обследованных					
	группа (исследования) (n = 90)		группа (сравнения I) (n = 60)		группа (сравнения II) (n = 30)	
Возраст, лет	55,00 [37,00; 59,00]		44,00 [36,00; 52,00]		48,50 [39,50; 56,50]	
Подгруппы пациентов	численность, чел., %					
	до 30 лет		от 30 до 45 лет		старше 45 лет	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Острый панкреатит, тяжелой степени тяжести (n = 30)	0	1 (3,4 %)	7 (23,3 %)	6 (20 %)	7 (23,3 %)	9 (30 %)
Острый панкреатит, средней степени тяжести (n = 30)	2 (6,6 %)	0	11 (36,6 %)	1 (3,4 %)	8 (26,7 %)	8 (26,7 %)
Острый панкреатит, легкой степени тяжести (n = 30)	1 (3,4 %)	1 (3,4 %)	8 (26,6 %)	8 (26,6 %)	6 (20 %)	6 (20 %)
Желчекаменная болезнь (n = 30)	1 (3,4 %)	1 (3,4 %)	8 (26,6 %)	8 (26,6 %)	6 (20 %)	6 (20 %)
Хронический панкреатит (n = 30)	2 (6,6 %)	2 (6,6 %)	9 (30 %)	9 (30 %)	4 (13,4)	4 (13,4)
Условно-здоровые (n = 30)	0	1 (3,4 %)	10 (33,3 %)	7 (23,3 %)	5 (16,7 %)	7 (23,3 %)
Всего	12		92		76	

2.2 Методы исследования

Всем пациентам 1–3 подгрупп, согласно клиническим рекомендациям, проводили следующие исследования.

- 1) Общеклинические и лабораторные исследования:
 - 1.1) объективный осмотр;
 - 1.2) ОАК, ОАМ, биохимия крови, коагулограмма.
- 2) Инструментальные методы исследования:
 - 2.1) ультразвуковое исследование брюшной полости и/или компьютерная томография органов брюшной полости.
- 3) Обследование на предмет общесоматической патологии:
 - 3.1) электрокардиография.
- 4) Специальные методы исследования инфицирования:
 - 4.1) исследование венозной крови системой «Анализатор тромбодинамики Т2-Т (СЛ АТ Т2-Т).
- 5) При необходимости выполнялись другие специальные методы исследования и назначались консультации профильных специалистов.

Пациенты 1, 2 и 3 подгрупп получали стандартное консервативное лечение, включающее инфузионную, спазмолитическую, антибактериальную, симптоматическую терапии. Пациентам 1 подгруппы (n = 15) (острый панкреатит тяжелой степени тяжести) по результатам теста генерации тромбина к лечению добавлены антикоагулянты в лечебной дозе.

2.3 Инструментальные методы обследования

Клинические и биохимические анализы крови и мочи выполнены в лаборатории ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита». Из биохимических показателей определяли уровень билирубина, амилазы, мочевины, креатинина, общего белка, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), глюкозы крови. Из показателей

коагулограммы определяли уровень активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства выполнено всем пациентам 1–3 групп, контрольной группы с помощью аппарата (LOGIQS8) конвексным датчиком C1-5 с частотой 4 МГц и/или компьютерная томография аппаратом GE «Bright Speed» 16 ЭЭД 5,6 м³В в высокоразрешающем режиме с шагом сканирования и толщиной срезов 5 мм, с реконструкцией срезов до 1,25 мм, построением трехмерных MPR и VRT реконструкций. У всех пациентов оценивались структура и размеры поджелудочной железы, диаметр вирсунгова протока, структура околопанкреатической клетчатки.

2.4 Специальные методы исследования

В первые сутки больному выполняют клиническое исследование крови. Для исследования венозную кровь забирают в пробирку VACUTAINER, содержащую цитрат натрия, объемом 2,5 мл. После двукратного центрифугирования, оценка показателей фибрина проводится системой «Анализатор тромбодинамики T2-T (СЛ АТ T2-T)». Образец плазмы крови размещают в каналы специальной измерительной кюветы для определения основных показателей динамики образования/лизиса фибринового сгустка и тромбина одновременно с динамикой образования/лизиса фибринового сгустка в пространственно-временном контексте. После введения в кювету вставки-активатора, на которой распределены липиды и белок тканевого фактора, начинается процесс свертывания крови. Имитация места повреждения сосуда происходит за счет торца вставки-активатора с тканевым фактором. После взаимодействия плазмы с тканевым фактором начинает формироваться фибриновый сгусток. Процесс возникновения и увеличения размера фибринового сгустка от торца вставки-активатора до конца кюветы наблюдается с помощью цифровой фотокамеры, работающей в режиме последовательной фотосъемки при применении метода

темного поля. После этого программа для анализа изображений рассчитывает численные параметры динамики роста сгустка, строя зависимость его размера от времени.

2.5 Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы SPSS Statistics 7.0 с соблюдением принципов статистического анализа, принятых для исследований в биологии и медицине. Результаты приведены в среднем значении со средней квадратичной ошибкой ($M \pm m$). Для исследования взаимосвязей между изучаемыми параметрами проводили парный корреляционный анализ по Пирсону. Распределение степеней свободы оценивалось критерием хи-квадрат для оценки качественных данных в трех и более независимых группах. При сравнении средние значения количественного признака в трех и более независимых группах при нормальном распределении данных во всех группах используется однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Критерий Фридмана использовался при сравнении трех и более связанных выборок, данные в которых не подчиняются закону нормального распределения. Для парного сравнения независимых выборок можно использовать критерий Манна – Уитни.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анализ показателей фибрина в исследуемых группах

3.1.1 Анализ параметра Cs (размер роста сгустка через 30 минут)

Таблица 3 – Сравнительная характеристика параметра Cs в 1-е сутки заболевания

Группа	n	Cs, у. е.	p ¹	p ²	p ³
Основная группа	90	1 456 [1 120; 1 780]	< 0,001	< 0,001	—
- ОП тяжёлой степени	30	1 916 [1 820; 1 980]	< 0,001	—	—
- ОП средней степени	30	1 435 [1 350; 1 520]	< 0,001	—	—
- ОП лёгкой степени	30	976 [920; 1040]	0,004	—	—
Группа сравнения I	60	906 [840; 980]	< 0,001	—	0,421
- ЖКБ, обострение	30	912 [860; 970]	0,004	—	—
- хронический панкреатит, обострение	30	890 [830; 950]	0,008	—	—
Группа сравнения II (условно-здоровые)	30	850 [810; 890]	—	—	—

Примечания: Me – медиана; Q₁ – первый квартиль (25-й процентиль); Q₃ – третий квартиль (75-й процентиль); p¹ – достоверность различий по сравнению с группой сравнения II (условно-здоровые лица), U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони; p² – достоверность различий между основной группой и группой сравнения I (U-критерий Манна – Уитни); p³ – достоверность различий между подгруппами внутри группы сравнения I (ЖКБ vs хронический панкреатит), U-критерий Манна – Уитни; статистически значимые различия приняты при p < 0,05.

Таблица 4 – Попарные сравнения Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнер (DSCF)

Группы		W	p
Группа сравнения II	Основная группа	10,86	< 0,001
Группа сравнения II	Группа сравнения I	4,56	0,004
Основная группа	Группа сравнения I	11,87	< 0,001

Примечания: W – статистика теста Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнера; положительные значения W указывают на то, что значения в первой группе статистически меньше, чем во второй; отрицательные значения – наоборот.

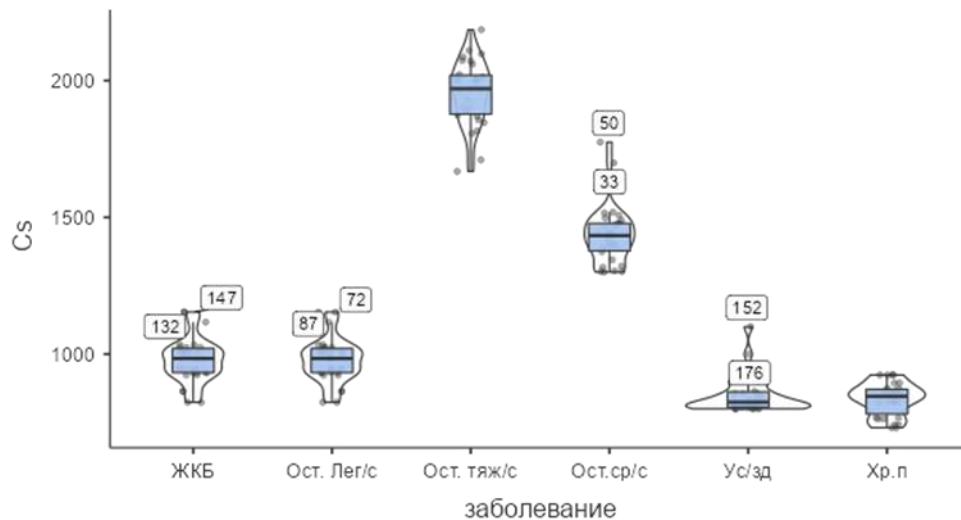


Рисунок 2 – Уровень параметра Cs в исследуемых группах (медиана, межквартильный размах)

При исследовании нами выявлено, что статистически значимые различия в 1-й и 2-й группе выявлены по сравнению с 3-й группой. Установлено, что показатель тромбодинамики Cs в основной группе на 60,71 % выше в сравнении с группой сравнения I и на 71,29 % выше по сравнению с группой сравнения II (см. Таблицу 3)

Выявлено, что у лиц с тяжёлым течением острого панкреатита показатель Cs на 36,31 % выше, чем у лиц с острым панкреатитом средней степени тяжести ($p < 0,001$) (см. Рисунок 2).

В основной группе уровень Cs является самым высоким, что может указывать на его роль как маркера острого воспалительного процесса и тяжести поражения поджелудочной железы. Внутри группы уровень Cs закономерно снижается по мере уменьшения тяжести состояния.

В группе сравнения I уровень Cs достоверно ниже, чем при остром панкреатите, но выше, чем в группе сравнения II. В группе сравнения II зарегистрирован самый низкий уровень показателя, который является референсным значением.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика параметра Cs на 3-и сутки заболевания

Группа	n	Cs, у. е.	p ¹	p ²
Основная группа (острый панкреатит)	90	1 784 [1600; 1968]	< 0,001	< 0,001
Группа сравнения I (ХП и ЖКБ в стадии обострения)	60	892 [830; 954]	< 0,001	—
Группа сравнения II (условно-здоровые)	30	836 [810; 862]	—	—
Примечания: p ¹ – достоверность различий по сравнению с группой сравнения II (условно-здоровые лица), U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимые различия приняты при p < 0,05; p ² – достоверность различий между основной группой и группой сравнения I, U-критерий Манна – Уитни.				

Таблица 6 – Попарные сравнения Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнер (DSCF)

Группы		W	p
Группа сравнения II	Основная группа	11,59	< 0,001
Группа сравнения II	Группа сравнения I	5,25	< 0,001
Основная группа	Группа сравнения I	–14,66	< 0,001

При исследовании нами выявлено, что статистическая значимость в основной группе установлена по сравнению с группой сравнения I и группой сравнения II. Показатель тромбодинамики Cs на 3-и сутки в основной группе в два раза превышает показатель в группе сравнения I и группе сравнения II (см. Таблицу 5).

Высокий уровень показателя Cs с очень высокой достоверностью (p < 0,001) отличает эту группу от двух других. Это позволяет рассматривать Cs как высокоспецифичный и чувствительный маркер именно той патологии, которая характерна для основной группы.

Уровень показателя Cs в группах сравнения I и II статистически не различается. Это говорит о том, что патология, присутствующая в группе сравнения I, не приводит к статистически значимому повышению уровня Cs. Таким образом, показатель Cs может служить для надёжного разграничения патологии основной группы от патологии группы сравнения.

Выявлено, что у лиц с тяжёлым течением острого панкреатита показатель Cs на третьи сутки заболевания увеличился на 1,05 %, что не зарегистрировано у других исследуемых групп.

Резюме: показатель Cs является высокоинформативным диагностическим маркером. Резкое повышение уровня Cs ($> 1\,700$ у. е.) может указывать на наличие патологии, характерной для острого панкреатита. Показатель Cs позволяет с высокой достоверностью ($p < 0,001$) отличить патологию основной группы от патологии группы сравнения I и состояния условно-здоровых лиц, так как при последних двух его уровень остаётся на низком и сопоставимом уровне ($\sim 850\text{--}900$ у. е.).

3.1.2 Анализ параметра Vi (начальная скорость сгустка)

Параметр Vi начальная скорость сгустка – средняя скорость сгустка, рассчитанная на интервале 2–6 минут после начала роста сгустка, без учёта времени задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со ставкой активатором. Параметр чувствителен к состоянию внешнего и внутреннего пути свертывания. Характеризует фазу инициации свертывания.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика параметра Vi на 1-е сутки заболевания в исследуемых группах

Группа	n	Vi, мкм/мин	p ¹	p ²	p ³
Основная группа	90	59,4 [48,5; 70,2]	$< 0,001$	$< 0,001$	—
- острый панкреатит тяжёлой степени	30	75,0 [72,3; 77,8]	$< 0,001$	—	—
- острый панкреатит средней степени	30	58,9 [52,4; 65,3]	$< 0,001$	—	—
- острый панкреатит лёгкой степени	30	44,4 [38,6; 50,1]	$< 0,001$	—	—
Группа сравнения I	60	46,5 [41,8; 51,2]	$< 0,001$	$< 0,001$	0,406
- желчнокаменная болезнь, обострение	30	44,4 [38,6; 50,1]	$< 0,001$	—	—
- хронический панкреатит, обострение	30	48,6 [45,2; 52,1]	$< 0,001$	—	—

Продолжение Таблицы 7

Группа	n	Vi, мкм/мин	p ¹	p ²	p ³
Группа сравнения II (условно-здоровые)	30	38,3 [37,6; 38,9]	—	—	—
Примечания: p ¹ – достоверность различий по сравнению с группой сравнения II (условно-здоровые лица), U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимые различия приняты при p < 0,05; p ² – достоверность различий между основной группой (все пациенты с острым панкреатитом) и группой сравнения I (все пациенты с ХП и ЖКБ), U-критерий Манна – Уитни; p ³ – достоверность различий между подгруппами внутри группы сравнения I (желчекаменная болезнь vs хронический панкреатит), U-критерий Манна – Уитни. Прочерк «—» означает, что данное сравнение для указанной строки не проводилось.					

Таблица 8 – Попарные сравнения Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнер (DSCF)

Группы		W	p
Группа сравнения II	Основная группа	8,78	< 0,001
Группа сравнения II	Группа сравнения I	6,29	< 0,001
Основная группа	Группа сравнения I	–7,91	< 0,001

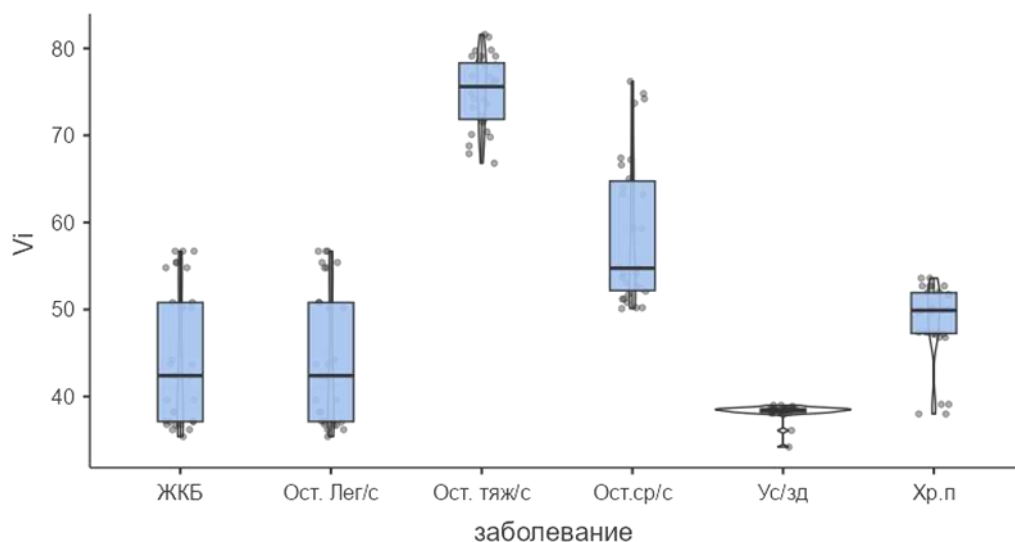


Рисунок 3 – Уровень параметра Vi в исследуемых группах (медиана, межквартильный размах)

Установлено, что параметр Vi в основной группе на 27,4 % выше, чем в

группе сравнения I, и в 2 раза (на 55,09 %) выше, чем в группе сравнения II (см. Таблицу 7).

Выявлено, что в группе сравнения I и группе сравнения II различия по параметру V_i статистически незначимы. Различия статистически незначимы при сравнении пациентов с желчнокаменной болезнью и условно здоровых ($p = 0,442$), при сравнении пациентов с желчнокаменной болезнью и хроническим панкреатитом ($p = 0,406$), у пациентов с лёгкой степенью острого панкреатита и пациентов группы сравнения II ($p = 0,442$), а также с больными хроническим панкреатитом ($p = 0,406$).

У группы пациентов с острым панкреатитом тяжёлой степени тяжести показатель V_i выше на 27,33 % в сравнении с пациентами группы острого панкреатита средней степени тяжести.

Наблюдается статистически значимое ($p < 0,001$) снижение показателя V_i по мере уменьшения тяжести патологического процесса. В основной группе показатель V_i дифференцирует степени тяжести: тяжёлая степень – 75,0; средняя степень – 58,9; лёгкая степень – 44,4. Это позволяет рассматривать V_i как потенциальный маркер активности и тяжести острого воспалительного процесса в поджелудочной железе (см. Рисунок 3).

Показатель V_i достоверно ($p < 0,001$) различает пациентов с острым панкреатитом и пациентов с хроническими билиарно-панкреатическими патологиями в фазе обострения. Значения в группе с хроническим панкреатитом и желчнокаменной болезнью статистически не отличаются от значений при остром панкреатите лёгкой степени, но значимо ниже, чем при среднетяжёлых и тяжёлых формах. Все три попарных сравнения показывают достоверные различия ($p < 0,001$), что означает существование статистически значимых различий в уровне показателя V_i между всеми группами.

Положительные W -значения (8,78 и 6,29) указывают, что значения в группе сравнения II статистически меньше, чем в основной группе и группе сравнения I. Отрицательное W -значение (–7,91) указывает, что значения в основной группе статистически больше, чем в группе сравнения I (см. Таблицу 8).

Резюме: статистически значимые различия между всеми парами групп подтверждают диагностическую ценность показателя V_i . Таким образом, показатель V_i можно рассматривать как перспективный диагностический маркер для дифференциации различных патологических состояний. Высокое значение χ^2 свидетельствует о том, что этот показатель обладает высокой дискриминативной способностью.

Таблица 9 – Сравнительная характеристика параметра V_i на 3-и сутки заболевания в исследуемых группах

Группа	n	Cs, у. е.	p^1	p^2
Основная группа (острый панкреатит)	90	60,5 [48,8; 72,2]	< 0,001	< 0,001
Группа сравнения I	60	46,5 [41,8; 51,2]	< 0,001	< 0,001
Группа сравнения II (условно-здоровые)	30	38,3 [37,6; 38,9]	—	—
Примечания: p^1 – достоверность различий по сравнению с группой сравнения II (условно-здоровые лица), U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимые различия приняты при $p < 0,05$; p^2 – достоверность различий между основной группой и группой сравнения I, U-критерий Манна – Уитни.				

Таблица 10 – Попарные сравнения Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнер (DSCF)

Группы		W	p
Группа сравнения II	Основная группа	9,15	< 0,001
Группа сравнения II	Группа сравнения I	6,76	< 0,001
Основная группа	Группа сравнения I	–7,55	< 0,001

При исследовании нами выявлено, что в основной группе отмечается увеличение параметра V_i на 3-и сутки на 29,83 % в сравнении с группой сравнения I и на 60,48 % в сравнении с группой сравнения II (см. Таблицу 9).

Выявлено, что у лиц с тяжёлым течением острого панкреатита показатель V_i на третьи сутки заболевания увеличился на 1,85 %, что не выявлено у других исследуемых групп.

Наблюдается статистически значимое ($p < 0,001$) снижение показателя V_i :

основная группа имеет наиболее высокие значения V_i , что указывает на то, что данный показатель является маркером основной изучаемой патологии (острый панкреатит). Группа сравнения I имеет промежуточные значения, характерные для менее тяжёлых форм заболевания. Группа сравнения II имеет наименьшие значения, отражающие референсные значения показателя у здоровых лиц.

Показатель V_i эффективно дифференцирует основную патологию от группы сравнения II ($p < 0,001$), а также позволяет различать основную патологию и заболевания группы сравнения I ($p < 0,001$).

Все три попарных сравнения показывают достоверные различия ($p < 0,001$) в уровне показателя V_i на 3-и сутки между всеми группами.

Положительные W-значения (9,15 и 6,76) указывают, что значения в группе сравнения II статистически меньше, чем в основной группе и группе сравнения I (см. Таблицу 9). Отрицательное W-значение (-7,55) указывает, что значения в основной группе статистически больше, чем в группе сравнения I.

Выявлена градация уровня показателя V_i на 3-и сутки. Высокая статистическая значимость ($p < 0,001$ для обеих временных точек) подтверждает надёжность различий. Увеличение значения χ^2 от 34,0 до 39,9 к 3-м суткам указывает на усиление межгрупповых различий со временем, что свидетельствует о прогрессировании патологического процесса в основной группе, различной динамике показателя в сравниваемых группах и возрастающей диагностической ценности показателя со временем.

Резюме: показатель V_i демонстрирует высокую диагностическую эффективность на всех этапах наблюдения, его дискриминативная способность усиливается к 3-м суткам. Это подтверждает целесообразность динамического мониторинга данного показателя в клинической практике. Показатель V_i на 3-и сутки является высокоинформативным маркером, который дифференцирует все исследуемые группы пациентов, сохраняет диагностическую ценность к 3-м суткам наблюдения и позволяет объективно оценить степень тяжести патологического процесса.

3.1.3 Анализ параметра Vst (стационарная скорость сгустка)

Параметр Vst стационарная скорость сгустка – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15–25 минут после начала роста сгустка, без учёта времени задержки начала образования сгустка, после контакта плазмы со вставкой – активатором. Характеризует фазу распространения свертывания. Чувствителен к состоянию внутреннего пути свертывания.

Таблица 11 – Сравнительная характеристика параметра Vst на 1-е сутки заболевания в исследуемых группах

Группа	n	Vst, мкм/мин	p ¹	p ²	p ³
Основная группа	90	43,5 [35,3; 51,7]	< 0,001	< 0,001	—
- острый панкреатит тяжёлой степени	30	57,0 [52,0; 62,1]	< 0,001	—	—
- острый панкреатит средней степени	30	41,0 [36,1; 45,9]	< 0,001	—	—
- острый панкреатит лёгкой степени	30	32,5 [30,5; 34,5]	0,657	—	—
Группа сравнения I	60	32,3 [30,1; 34,5]	< 0,001	< 0,001	0,785
- желчнокаменная болезнь, обострение	30	32,5 [30,5; 34,5]	0,657	—	—
- хронический панкреатит, обострение	30	32,2 [29,7; 34,7]	0,421	—	—
Группа сравнения II (условно-здоровые)	30	31,5 [31,0; 32,0]	—	—	—
Примечания: p ¹ – достоверность различий по сравнению с группой сравнения II (условно-здоровые лица), U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимые различия приняты при p < 0,05; p ² – достоверность различий между основной группой (все пациенты с острым панкреатитом) и группой сравнения I (все пациенты с ХП и ЖКБ), U-критерий Манна – Уитни; p ³ – достоверность различий между подгруппами внутри группы сравнения I (желчекаменная болезнь vs хронический панкреатит), U-критерий Манна – Уитни. Прочерк «—» означает, что данное сравнение для указанной строки не проводилось.					

Таблица 12 – Попарные сравнения Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнер (DSCF)

Группы		W	p
Группа сравнения II	Основная группа	8,58	< 0,001
Группа сравнения II	Группа сравнения I	4,18	0,009
Основная группа	Группа сравнения I	–9,41	< 0,001

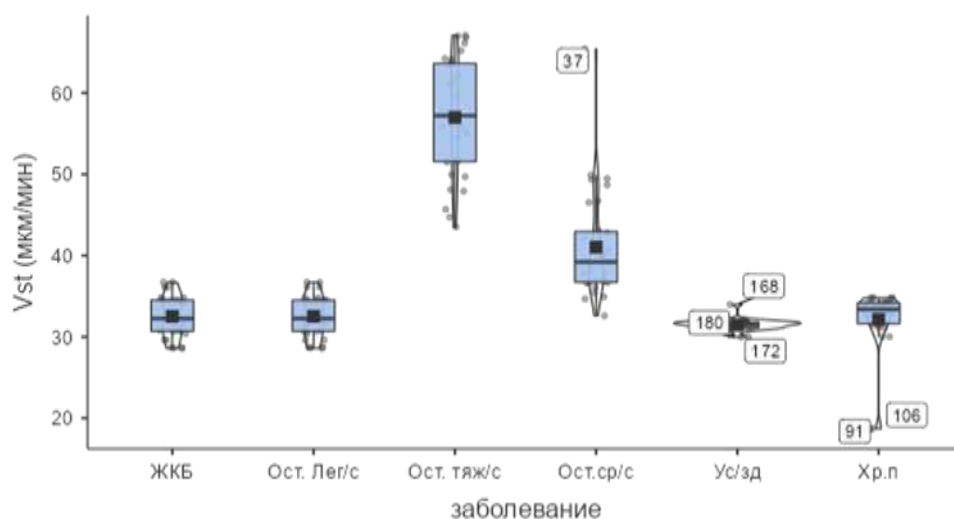


Рисунок 4 – Уровень параметра Vst в исследуемых группах (медиана, межквартильный размах)

Установлено, что параметр Vst в основной группе на 34,67 % выше, чем в группе сравнения I, и на 38,1 % выше, чем в группе сравнения II (см. Таблицу 11).

У пациентов с желчнокаменной болезнью, хроническим панкреатитом в стадии обострения, а также у лиц с острым панкреатитом лёгкой степени тяжести различия по параметру Vst статистически незначимы ($p = 1,000$). Также статистически незначимы различия при сравнении пациентов с желчнокаменной болезнью и условно здоровых ($p = 0,657$).

У группы пациентов с острым панкреатитом тяжёлой степени тяжести показатель Vst выше на 39,02 % в сравнении с пациентами группы острого панкреатита средней степени тяжести.

Наблюдается статистически значимое ($p < 0,001$) снижение показателя Vst по мере уменьшения тяжести патологического процесса. Внутри основной группы показатель Vst дифференцирует степени тяжести: тяжёлая степень – 57,0 (максимальное значение), средняя степень – 41,0 (промежуточное значение), лёгкая степень – 32,5 (значение, близкое к группе сравнения I и группе сравнения II).

Показатель Vst достоверно ($p < 0,001$) различает пациентов с острым панкреатитом и пациентов с хроническими билиарно-панкреатическими патологиями. Значения в группе с хроническим панкреатитом и желчнокаменной болезнью статистически не отличаются от значений при остром панкреатите лёгкой степени и у условно-здоровых лиц.

Результат критерия Краскела – Уоллиса показывает статистически значимые различия в распределении показателя Vst между шестью сравниваемыми нозологиями. Высокая статистическая значимость ($p < 0,001$) значительно ниже общепринятого уровня значимости $\alpha = 0,05$. Высокое значение $\chi^2 = 122$ указывает на выраженные различия между медианами сравниваемых групп. Показатель Vst обладает исключительной способностью различать различные клинические состояния. Группа сравнения II находится в пределах референсных значений (31–34). Группы с хронической патологией могут иметь незначительные отклонения. Группы с острым панкреатитом демонстрируют значительное превышение референсных значений с градацией по тяжести (см. Рисунок 4).

Резюме: показатель Vst является высокоинформативным маркером для дифференциальной диагностики тяжёлых и средних форм острого панкреатита от других состояний, а также для оценки тяжести острого панкреатита.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика параметра Vst на 3-и сутки заболевания в исследуемых группах

Группа	n	Vst, мкм/мин	p ¹	p ²
Основная группа	90	46,5 [44,9; 48,1]	< 0,001	< 0,001
Группа сравнения I	60	32,0 [30,7; 33,3]	0,378 ¹	< 0,001
Группа сравнения II (условно-здоровые)	30	31,5 [30,9; 32,1]	—	—
Примечания: p ¹ – достоверность различий по сравнению с группой сравнения II (условно-здоровые лица), U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимые различия приняты при $p < 0,05$; p ² – достоверность различий между основной группой и группой сравнения I, U-критерий Манна – Уитни.				

Таблица 14 – Попарные сравнения Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнер (DSCF)

Группы	W	p
Группа сравнения II vs Основная группа	–9,15	< 0,001
Группа сравнения II vs Группа сравнения I	–1,29	0,631
Основная группа vs Группа сравнения I	8,86	< 0,001

При исследовании нами выявлено, что в основной группе отмечается увеличение параметра Vst на 3-и сутки на 45,3 % в сравнении с группой сравнения I и на 47,62 % в сравнении с группой сравнения II (см. Таблицу 13).

Значения Vst в основной группе значительно превышают референсный диапазон (31–34), что указывает на выраженные патологические изменения, характерные для основной изучаемой патологии. Значения Vst в группе сравнения I находятся в пределах референсных значений или незначительно превышают их, что характерно для хронических или менее тяжёлых форм заболевания. Значения Vst в группе сравнения II находятся в пределах референсных значений.

Показатель Vst эффективно дифференцирует основную патологию от группы сравнения II и группы сравнения I ($p < 0,001$) и позволяет выявлять значительные отклонения при основной патологии.

Острый панкреатит тяжёлой степени имеет статистически значимо более высокие значения Vst по сравнению со всеми другими группами. Выявлено, что у лиц с тяжёлым течением острого панкреатита показатель Vst на третьи сутки заболевания увеличился на 6,9 %, что не выявлено у других исследуемых групп.

Острый панкреатит лёгкой степени не отличается от хронического панкреатита, желчекаменной болезни и группы сравнения II. Хронический панкреатит и желчнокаменная болезнь имеют схожие значения Vst. Показатель Vst сохраняет высокую дискриминативную способность для дифференциации тяжёлых и средних форм острого панкреатита от других состояний.

Резюме: показатель Vst на 3-и сутки является высокоэффективным диагностическим маркером, который сохраняет исключительную способность различать различные клинические состояния, подтверждает устойчивость

патологических изменений во времени и может использоваться для динамического мониторинга течения заболевания.

3.1.4 Анализ параметра Tsp (время появления спонтанных сгустков)

Таблица 15 – Сравнительная характеристика параметра Tsp на 1-е сутки заболевания в исследуемых группах

Группа	n	Tsp, мин	p ¹	p ²	p ³
Основная группа	90	17,4 [13,8; 21,0]	< 0,001	< 0,001	—
- острый панкреатит тяжёлой степени	30	13,1 [8,7; 17,5]	< 0,001	—	—
- острый панкреатит средней степени	30	17,2 [12,9; 21,5]	< 0,001	—	—
- острый панкреатит лёгкой степени	30	21,9 [20,0; 23,8]	0,198	—	—
Группа сравнения I	60	21,1 [18,9; 23,3]	0,949	< 0,001	0,949
- желчнокаменная болезнь, обострение	30	21,2 [19,3; 23,1]	0,667	—	—
- хронический панкреатит, обострение	30	20,9 [18,7; 23,1]	0,949	—	—
Группа сравнения II (условно-здоровые)	30	20,8 [18,6; 23,0]	—	—	—

Примечания: p¹ – достоверность различий по сравнению с группой сравнения II (условно-здоровые лица), U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимые различия приняты при p < 0,05; p² – достоверность различий между основной группой (все пациенты с острым панкреатитом) и группой сравнения I (все пациенты с ХП и ЖКБ), U-критерий Манна – Уитни; p³ – достоверность различий между подгруппами внутри группы сравнения I (желчекаменная болезнь vs хронический панкреатит), U-критерий Манна – Уитни. Прочерк «—» означает, что данное сравнение для указанной строки не проводилось.

Таблица 16 – Попарные сравнения Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнер (DSCF)

Группы		W	p
Группа сравнения II	Основная группа	–3,927	0,015
Группа сравнения II	Группа сравнения I	0,436	0,949
Основная группа	Группа сравнения I	5,422	< 0,001

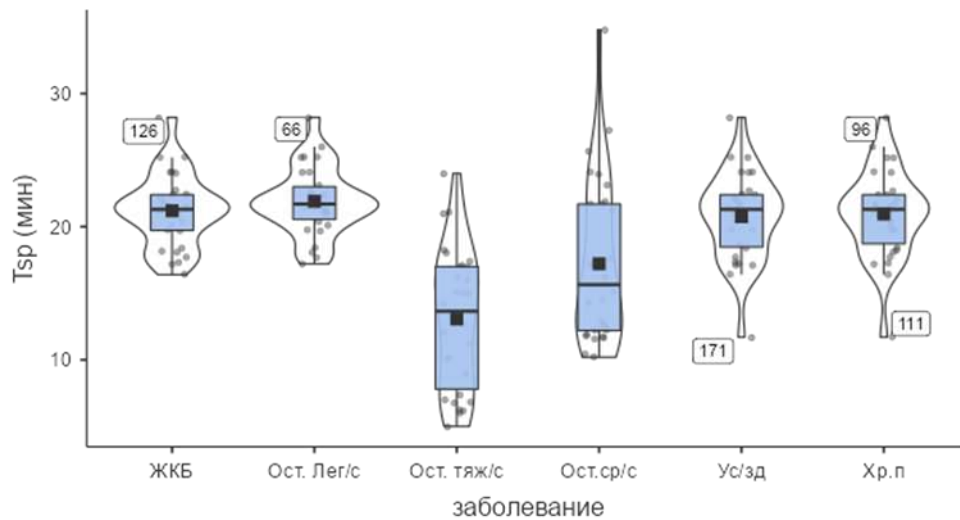


Рисунок 5 – Уровень параметра Tsp в исследуемых группах (медиана, межквартильный размах)

Проведённый статистический анализ показал, что в группе сравнения I, включавшей пациентов с обострением желчнокаменной болезни и хронического панкреатита, показатели времени латентной фазы свёртывания (Tsp) статистически не отличались от значений в группе сравнения II ($p > 0,05$). Это позволяет заключить, что обострение указанных хронических заболеваний не сопровождается развитием системной коагулопатии, регистрируемой с помощью теста тромбодинамики (см. Таблицу 15).

В то же время у пациентов основной группы с острым панкреатитом зафиксировано статистически значимое снижение Tsp по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Данный факт указывает на наличие общей тенденции к укорочению времени свёртывания, то есть к состоянию гиперкоагуляции, у пациентов с острым панкреатитом. При этом выраженность изменений гемостаза напрямую коррелировала с тяжестью заболевания. У пациентов с лёгкой степенью тяжести острого панкреатита системная коагулопатия была не выражена, что свидетельствует о компенсаторных возможностях организма. При среднетяжёлом течении отмечалась активация свёртывающей системы, что сопряжено с повышенным риском тромботических осложнений (см. Рисунок 5).

Для подтверждения статистической достоверности выявленных различий был применён непараметрический однофакторный дисперсионный анализ (критерий Краскела – Уоллиса). Его результаты ($\chi^2 = 17,5$, $p < 0,001$) убедительно доказали, что принадлежность к группе (группа сравнения II, группа сравнения I, основная группа) достоверно влияет на параметр Tsp. Последующий попарный анализ с использованием теста Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнера (DSCF) позволил детализировать эти различия (см. Таблицу 16).

Было выявлено статистически значимое различие между группой сравнения II и основной группой ($W = -3,927$, $p = 0,015$). Отрицательное значение W указывает на сдвиг распределения Tsp у пациентов с острым панкреатитом в сторону меньших значений, что подтверждает наличие у них системной гиперкоагуляции.

Обнаружено достоверное различие между основной группой и группой сравнения I ($W = 5,422$, $p < 0,001$). Это свидетельствует о том, что выявляемая с помощью Tsp коагулопатия является специфической именно для острого, а не для хронического воспалительного процесса в панкреато-билиарной зоне.

Статистически значимых различий между группой сравнения II и группой сравнения I не обнаружено ($W = 0,436$, $p = 0,949$), что ещё раз подчёркивает отсутствие выраженных системных сдвигов в гемостазе при обострении хронических заболеваний.

Резюме: выявленные различия являются клинически значимыми, статистически достоверными ($p < 0,001$) и подтверждены соответствующими пост-хок тестами. Для внедрения в клиническую практику целесообразно определить пороговые значения Tsp (< 15 – 16 мин), которые будут указывать на развитие тяжёлой формы острого панкреатита и требовать превентивных лечебных мер.

Таблица 17 – Сравнительная характеристика параметра T_{sp} на 3-и сутки заболевания в исследуемых группах

Группа	n	T_{sp} , мин	p^1	p^2	p^3
Основная группа	90	15,7 [11,2; 20,2]	< 0,001	< 0,001	—
- острый панкреатит тяжёлой степени	30	9,5 [7,2; 11,8]	< 0,001	—	—
- острый панкреатит средней степени	30	15,7 [12,4; 19,0]	< 0,001	—	—
- острый панкреатит лёгкой степени	30	21,9 [20,1; 23,7]	0,185	—	—
Группа сравнения I	60	21,0 [18,9; 23,1]	0,958	< 0,001	0,958
- желчекаменная болезнь, обострение	30	21,2 [19,5; 22,9]	0,820	—	—
- хронический панкреатит, обострение	30	20,9 [18,5; 23,3]	0,958	—	—
Группа сравнения II (условно-здоровые)	30	21,0 [18,8; 23,2]	—	—	—
Примечания: p^1 – достоверность различий по сравнению с группой сравнения II (условно-здоровые лица), U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимые различия приняты при $p < 0,05$; p^2 – достоверность различий между основной группой (все пациенты с острым панкреатитом) и группой сравнения I (все пациенты с ХП и ЖКБ), U-критерий Манна – Уитни; p^3 – достоверность различий между подгруппами внутри группы сравнения I (желчекаменная болезнь vs хронический панкреатит), U-критерий Манна – Уитни. Прочерк «—» означает, что данное сравнение для указанной строки не проводилось.					

Таблица 18 – Попарные сравнения Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнер (DSCF)

Группы		W	p
Группа сравнения II	Основная группа	–5,698	<0,001
Группа сравнения II	Группа сравнения I	–0,394	0,958
Основная группа	Группа сравнения I	6,929	<0,001

Анализ динамики параметра тромбодинамики T_{sp} к 3-м суткам заболевания выявил закономерности, имеющие важное клиническое и патогенетическое значение. У пациентов с острым панкреатитом T_{sp} составил 15,7 [11,2; 20,2] мин, что свидетельствует о прогрессировании гиперкоагуляции по сравнению с 1-ми сутками (см. Таблицу 17). Данное снижение показателя указывает на нарастание прокоагулянтной активности крови в период пика системной

воспалительной реакции, что объективно повышает риск тромботических осложнений.

Сравнительный анализ подтвердил специфичность выявленных изменений для острого воспалительного процесса. В то время как в группе сравнения II и группе сравнения I значения T_{sp} оставались стабильными (около 21 мин), в основной группе регистрировалось значимое укорочение времени свёртывания (примерно на 5 мин от референсных значений). Это позволяет утверждать, что хронические заболевания панкреато-билиарной зоны даже в фазе обострения не приводят к системным нарушениям гемостаза.

Особого внимания заслуживает анализ разброса данных. Если в группе сравнения II и группе сравнения I отмечалась высокая однородность показателей, отражающая стабильность гемостаза, то в основной группе диапазон значений был значительно шире ($Q_1 = 11,2$; $Q_3 = 20,2$). Такая выраженная гетерогенность распределения T_{sp} среди пациентов с острым панкреатитом указывает на различную тяжесть течения заболевания. В основной группе присутствуют как пациенты с относительно компенсированным гемостазом (T_{sp} приближается к 20–21 мин), так и пациенты с крайней степенью гиперкоагуляции (T_{sp} в диапазоне 7–12 мин), у которых наиболее высок риск развития полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома.

Статистическая достоверность выявленных различий была подтверждена непараметрическим дисперсионным анализом. Критерий Краскела – Уоллиса показал высокую значимость различий между группами ($\chi^2 = 30,9$, $p < 0,001$), величина критерия существенно возросла по сравнению с 1-ми сутками ($\chi^2 = 17,5$), что свидетельствует об усилении дифференциации между группами к 3-м суткам. Попарные сравнения с использованием теста DSCF детализировали эти различия (см. Таблицу 18). Между группой сравнения II и основной группой выявлено высокодостоверное различие ($W = -5,698$, $p < 0,001$), отрицательное значение W подтверждает сдвиг показателей T_{sp} при остром панкреатите в сторону меньших значений, то есть в сторону гиперкоагуляции. Между основной группой и группой сравнения I также обнаружено статистически значимое

различие ($W = 6,929$, $p < 0,001$), что подчёркивает уникальность коагулопатии именно при остром панкреатите. Различия между группой сравнения II и группой сравнения I отсутствовали ($p = 0,958$), что окончательно подтверждает специфичность выявленных изменений для острого панкреатита.

Резюме: параметр Tsp тромбодинамики демонстрирует высокий диагностический и прогностический потенциал. Его динамическое снижение служит объективным маркером прогрессирования системной воспалительной реакции, а выраженная гетерогенность значений позволяет использовать этот показатель для стратификации пациентов по степени риска. Наиболее низкие значения Tsp (< 15 мин) могут служить ранним индикатором высокого риска развития тяжёлых осложнений, что открывает перспективы для своевременного превентивного назначения антикоагулянтной терапии и интенсивного мониторинга.

3.2 Сравнительная характеристика параметров тромбодинамики у пациентов с разными степенями течения острого панкреатита

Проведённый сравнительный анализ параметров тромбодинамики в зависимости от тяжести острого панкреатита и динамики заболевания выявил закономерные и статистически выраженные различия, имеющие важное патогенетическое и клиническое значение. Наблюдается зависимость между степенью тяжести панкреатита и выраженностью изменений в системе гемостаза: при тяжёлой степени острого панкреатита регистрируется выраженная гиперкоагуляция, характеризующаяся значительным (на 40 %) укорочением времени латентной фазы свертывания (Tsp) по сравнению с лёгкой степенью. (Таблица 19). Параллельно отмечается резкая активация начальных этапов тромбообразования: размер сгустка (Cs) превышает показатель при лёгкой степени на 96 %, а начальная скорость его роста (Vi) – на 69 %. При средней степени тяжести изменения носят умеренный характер. Показатели Cs и Vi

превышают таковые при лёгкой степени на 47 % и 33 % соответственно, а Tsp сокращается на 22 %.

При лёгкой степени ОП параметры гемостаза остаются в пределах, близких к физиологической норме, что свидетельствует об эффективной компенсации со стороны регуляторных систем организма. Параметр Cs отражает размер фибринового сгустка через 30 минут после контакта со вставкой активатора, который чувствителен ко всем основным компонентам и процессам свертывания крови. Является интегральной характеристикой плазменного звена свертывания.

Выявлено, что у лиц с тяжёлым течением острого панкреатита показатель Cs на 36,31 % выше, чем у лиц с панкреатитом средней степени тяжести ($p < 0,001$).

Уровень Cs ($1\,456 \pm 415$) является самым высоким, что указывает на его потенциальную роль как маркера острого воспалительного процесса и тяжести поражения поджелудочной железы. Уровень Cs закономерно снижается по мере уменьшения тяжести состояния.

Выявлено, что у лиц с тяжёлым течением острого панкреатита показатель Cs на третьи сутки заболевания увеличился на 1,05 %.

Таблица 19 – Показатели теста генерации тромбина у больных разной степени тяжести острого панкреатита

Параметр	Срок	Острый панкреатит тяжёлой степени (n = 30)	Острый панкреатит средней степени (n = 30)	Острый панкреатит лёгкой степени (n = 30)	p ¹
Cs, у. е.	1-е сут	1 916 [1 820; 1 980]	1 435 [1 350; 1 520]	976 [920; 1040]	< 0,001
	3-и сут	1 980 [1 890; 2 060]	1 430 [1 350; 1 520]	970 [910; 1030]	< 0,001
Vi, мкм/мин	1-е сут	75,0 [72,3; 77,8]	58,9 [52,4; 65,3]	44,4 [38,6; 50,1]	< 0,001
	3-и сут	78,7 [74,5; 82,9]	59,3 [53,6; 65,0]	43,5 [37,9; 49,1]	< 0,001
Vst, мкм/мин	1-е сут	57,0 [52,0; 62,1]	41,0 [36,1; 45,9]	32,5 [30,5; 34,5]	< 0,001
	3-и сут	77,0 [74,1; 79,9]	41,1 [36,5; 45,7]	33,0 [31,0; 35,0]	< 0,001
Tsp, мин	1-е сут	13,1 [8,7; 17,5]	17,2 [12,9; 21,5]	21,9 [20,0; 23,8]	< 0,001
	3-и сут	9,5 [7,2; 11,8]	15,7 [12,4; 19,0]	21,9 [20,1; 23,7]	< 0,001
Примечание: ОП – острый панкреатит; p ¹ – достоверность различий между группами (критерий Краскела – Уоллиса). Попарные сравнения выполнены с поправкой Данна (p < 0,05): тяжёлая степень значимо отличается от средней и лёгкой по всем параметрам; средняя степень значимо отличается от лёгкой по Cs, Vi, Vst (p < 0,05), но не по Tsp на 3-и сутки.					

Анализ временной динамики выявил принципиальные различия в течении коагулопатии. Наиболее выраженные изменения происходят при тяжёлой форме острого панкреатита. К 3-м суткам гиперкоагуляция не только сохраняется, но и усугубляется: Tsp сокращается дополнительно на 27 %. При этом наблюдается парадоксальная, но закономерная динамика стационарной скорости роста сгустка (Vst), которая увеличивается в 2,4 раза (на 137 %), что может отражать истощение антикоагулянтных резервов.

При средней степени тяжести отмечается умеренное прогрессирование гиперкоагуляции (Tsp уменьшается на 9 %) на фоне стабильных показателей Cs и Vi .

При лёгком течении острого панкреатита все исследуемые параметры тромбодинамики остаются стабильными в течение 72 часов, подтверждая компенсированный характер системной воспалительной реакции.

Резюме: параметр Tsp является наиболее чувствительным маркером степени гиперкоагуляции и её прогрессирования. Показатели Cs и Vi объективно отражают интенсивность прокоагулянтной активации и коррелируют с тяжестью состояния. Динамика Vst , особенно её резкий рост при тяжёлом течении острого панкреатита, может служить ранним индикатором высокого риска развития ДВС-синдрома. Таким образом, выявленная взаимосвязь между тяжестью острого панкреатита, степенью гиперкоагуляции и её динамикой подтверждает ключевую роль коагулопатии в патогенезе заболевания. Мониторинг параметров тромбодинамики, в первую очередь Tsp и Vst , предоставляет возможность для ранней объективной оценки тяжести состояния, прогнозирования риска тромбогеморрагических осложнений и, как следствие, для своевременного и обоснованного назначения корригирующей терапии.

3.3 Анализ параметров плазменного гемостаза у больных исследуемых групп и здоровых лиц

3.3.1 Показатели параметров плазменного гемостаза у больных с острым панкреатитом при различных степенях течения заболевания

Рутинная коагулограмма формально не показывает патологии, но её динамика (тенденция к удлинению ПВ/АЧТВ) указывает на скрытую гипокоагуляцию.

Это противоречие снимается при понимании механизма: тромбодинамика оценивает потенциальную скорость свертывания в условиях, выявляющих общий прокоагулянтный/антикоагулянтный баланс, включая влияние активированных тромбоцитов и микровезикул. Рутинные тесты, в свою очередь, более чувствительны к дефициту конкретных плазменных факторов, который развивается вслед за их массивной активацией *in vivo*. Таким образом, тромбодинамика регистрирует причину (активацию свертывания), а коагулограмма – её потенциальное следствие (истощение факторов).

Однофакторный дисперсионный анализ подтвердил достоверные различия между группами пациентов с разной степенью тяжести ОП: ПВ – $F(2,87) = 3,18$, $p = 0,046$; АЧТВ – $F(2,87) = 25,47$, $p < 0,0001$; ТВ – $F(2,87) = 18,92$, $p < 0,0001$; фибриноген – $F(2,87) = 4,87$, $p = 0,010$.

Протромбиновое время (ПВ) значимо отличается только между группами тяжёлой и лёгкой степени ($p = 0.038$), что свидетельствует об изолированном нарушении внешнего пути свертывания при тяжёлых формах.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) имеет достоверные различия между всеми тремя группами, демонстрируя прогрессивное нарушение внутреннего пути свертывания по мере увеличения тяжести ОП.

Тромбиновое время (ТВ) значимо отличается между тяжёлой и другими группами, но не между средней и лёгкой степенью, что указывает на вовлечение конечного этапа свертывания преимущественно при тяжёлых формах.

Уровень фибриногена выше при тяжёлой степени по сравнению с лёгкой, что отражает как воспалительный ответ, так и возможное компенсаторное повышение.

Протромбиновое время (ПВ): F-критерий (ANOVA) – $F = 3,18$; степени свободы – $df_1 = 2$, $df_2 = 87$; p-значение – $0,046$. Наблюдаются статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$). Попарные сравнения (post-hoc тест Тьюки): Тяжёлая vs. Лёгкая: $p = 0,038$ (значимо), Тяжёлая vs. Средняя: $p = 0,812$ (не значимо), Средняя vs. Лёгкая: $p = 0,183$ (не значимо).

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ): F-критерий – $F = 25,47$; степени свободы – $df_1 = 2$, $df_2 = 87$; p-значение $< 0,0001$. Статистически значимые различия между группами. Попарные сравнения: Тяжёлая vs Лёгкая – $p < 0,0001$ (значимо); Тяжёлая vs Средняя – $p = 0,012$ (значимо); Средняя vs Лёгкая – $p = 0,0008$ (значимо).

Тромбиновое время (ТВ): F-критерий – $F = 18,92$; степени свободы – $df_1 = 2$, $df_2 = 87$; p-значение $< 0,0001$. Статистически значимые различия между группами. Попарные сравнения: Тяжёлая vs Лёгкая – $p < 0,0001$ (значимо); Тяжёлая vs Средняя – $p = 0,021$ (значимо); Средняя vs Лёгкая – $p = 0,254$ (не значимо).

Фибриноген: F-критерий – $F = 4,87$; степени свободы – $df_1 = 2$, $df_2 = 87$; p-значение – $0,010$. Статистически значимые различия между группами.

Попарные сравнения: Тяжёлая vs Лёгкая – $p = 0,008$ (значимо); Тяжёлая vs Средняя – $p = 0,121$ (не значимо); Средняя vs Лёгкая – $p = 0,745$ (не значимо).

3.3.2 Показатели параметров плазменного гемостаза у больных в группе сравнения I и группе сравнения II

Таблица 21 – Показатели коагулограммы

Параметр	Хронический панкреатит, обострение (n = 30)	Желчнокаменная болезнь, обострение (n = 30)	Условно-здоровые (n = 30)	p ¹	p ²	p ³
	1 сутки	1 сутки	1 сутки			
ПВ, сек	12,9 ± 1,24	13,3 ± 1,30	12,8 ± 0,95	0,231	0,687	0,124
АЧТВ, сек	24,3 ± 1,04	25,1 ± 1,43	23,9 ± 1,10	0,011	0,156	0,032
ТВ, сек	15,1 ± 1,26	15,4 ± 1,45	14,9 ± 1,02	0,378	0,512	0,298
Фибриноген, г/л	2,68 ± 0,453	2,32 ± 0,429	2,41 ± 0,38	0,002	0,045	0,412
Примечание. Данные представлены в виде M ± SD (среднее арифметическое ± стандартное отклонение), так как распределение показателей соответствовало нормальному (критерий Шапиро – Уилка, p > 0,05). p ¹ – достоверность различий между подгруппами хронического панкреатита и желчекаменной болезни (U-критерий Манна – Уитни). p ² – достоверность различий между подгруппой хронического панкреатита и группой сравнения II (условно-здоровые лица), U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. p ³ – достоверность различий между подгруппой желчекаменной болезни и группой сравнения II (условно-здоровые лица), U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимые различия приняты при p < 0,05.						

Протромбиновое время (ПВ): F-критерий (ANOVA) – F = 1,47; степени свободы – df₁ = 1, df₂ = 58; p-значение – 0,231. Статистически значимых различий нет (p > 0,05) (см. Таблицу 21).

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ): F-критерий – F = 6,98; степени свободы – df₁ = 1, df₂ = 58; p-значение – 0,011. Статистически значимые различия между группами (p < 0,05). Размер эффекта (Cohen's d): 0,67 (средний эффект).

Тромбиновое время (ТВ): F-критерий – F = 0,79; степени свободы – df₁ = 1, df₂ = 58; p-значение – 0,378. Статистически значимых различий нет (p > 0,05).

Фибриноген: F-критерий – $F = 10,64$; степени свободы – $df_1 = 1$, $df_2 = 58$; p-значение – 0,002. Статистически значимые различия между группами ($p < 0,01$). Размер эффекта (Cohen's d): 0,81 (большой эффект).

Резюме: анализ подтверждает, что хронические заболевания панкреато-билиарной системы даже в фазе обострения не сопровождаются развитием системной коагулопатии в отличие от острого панкреатита. Выявленные различия внутри группы сравнения носят умеренный характер и не выходят за пределы физиологической нормы.

3.4 Сравнительная характеристика показателей тромбодинамики у пациентов с тяжелой формой острого панкреатита на фоне лечения антикоагулянтами в первые сутки заболевания

Таблица 22 – Влияние терапии НМГ на параметры тромбодинамики при тяжёлой степени острого панкреатита

Параметр	Без НМГ (n = 15), 3 сутки	На фоне НМГ (n = 15), 3 сутки	p
Cs, у. е.	$2023 \pm 88,0$	1545 ± 109	$< 0,001$
Vi, мкм/мин	$86,6 \pm 2,75$	$58,3 \pm 2,67$	$< 0,001$
Vst, мкм/мин	$65,0 \pm 2,88$	$50,9 \pm 5,46$	$< 0,001$
Tsp, мин	$9,25 \pm 2,25$	$20,2 \pm 1,09$	$< 0,001$
Примечание: p – достоверность различий между группами на 3-и сутки, U-критерий Манна – Уитни. Статистически значимые различия ($p < 0,05$). Исходные показатели на 1-е сутки между группами не различались ($p > 0,05$), что подтверждает сопоставимость групп.			

По параметру Cs (размер роста сгустка через 30 минут) выявлены статистически значимые различия ($F \approx 435,6$, $p < 0,00001$). Среднее значение в группе без терапии составило $(2\,023 \pm 88,0)$ у. е., а на фоне лечения НМГ – $(1\,545 \pm 109)$ у. е. (см. Таблицу 22).

По параметру Vi (начальная скорость роста сгустка) также обнаружены статистически значимые различия ($F \approx 1\,032,2$, $p < 0,00001$). Среднее значение в контрольной группе равнялось $(86,6 \pm 2,75)$ у. е./мин, тогда как в группе на фоне

терапии оно снизилось до $(58,3 \pm 2,67)$ у. е./мин.

По параметру V_{st} (стационарная скорость роста сгустка) зафиксированы статистически значимые различия ($F \approx 113,0$, $p < 0,00001$). В группе без лечения этот показатель достиг $(65,0 \pm 2,88)$ у. е./мин, в то время как на фоне приема НМГ он составил $(50,9 \pm 5,46)$ у. е./мин.

По параметру T_{sp} (время формирования спонтанных сгустков) выявлены наиболее контрастные и статистически значимые различия ($F \approx 402,2$, $p < 0,00001$). В группе без антикоагулянтной терапии время свертывания было резко укороченным и составило $(9,25 \pm 2,25)$ мин, что указывает на выраженную гиперкоагуляцию. В группе, получавшей НМГ, данный параметр был достоверно выше – $(20,2 \pm 1,09)$ мин, что свидетельствует о нормализующем влиянии терапии на систему гемостаза.

Однофакторный дисперсионный анализ выявил статистически высокодостоверные различия ($p < 0,00001$) по всем параметрам тромбодинамики на 3-и сутки между группами. Терапия НМГ привела к снижению протромботического потенциала (уменьшению скорости роста сгустка (V_i , V_{st}) и его конечного размера (C_s), нормализации времени свертывания (значительному увеличению T_{sp}), что указывает на коррекцию гиперкоагуляции.

У пациентов, не получавших НМГ, к 3-м суткам наблюдалось прогрессирование гиперкоагуляции: T_{sp} сократилось с 13,1 до 9,25 мин ($-29,4\%$), что свидетельствует о резком ускорении запуска свертывания; все параметры (V_i , V_{st} , C_s) возросли, указывая на усиление тромбообразования. Эта динамика соответствует усугублению первой (гиперкоагуляционной) фазы ДВС-синдрома.

Терапевтическая коррекция в группе на фоне НМГ. На фоне антикоагулянтной терапии отмечалась противоположная, физиологичная динамика. T_{sp} увеличилось с 13,3 до 20,2 мин ($+51,9\%$), что приближает значение к нормальному диапазону (≈ 18 – 22 мин) и указывает на эффективное подавление гиперкоагуляции. Все параметры (V_i , V_{st} , C_s) значительно снизились, демонстрируя уменьшение интенсивности тромбообразования. Особенно показателен контраст по T_{sp} на 3-и сутки: 9,25 мин (без НМГ) против 20,2 мин (с

НМГ). Это различие более чем в 2 раза визуализирует мощный антикоагулянтный эффект.

3.4.1 Алгоритм применения антикоагулянтной терапии у пациентов с различной степенью тяжести острого панкреатита

Формула расчёта индивидуальной дозы эноксапарина натрия

$$\text{Доза (мг)} = 1 \times \text{ИВТ} + 0,4 \times (\text{ФВ} - \text{ИВТ}),$$

где *ИВТ* – идеальная масса тела (кг);

ФВ – фактическая масса тела (кг).

Идеальная масса тела (ИВТ) рассчитывается по формуле Лоренца:

для мужчин: $\text{ИВТ} = \text{рост (см)} - 100 - ((\text{рост (см)} - 150) / 4);$

для женщин: $\text{ИВТ} = \text{рост (см)} - 100 - ((\text{рост (см)} - 150) / 2,5)$

Принцип формулы:

При $\text{ФВ} = \text{ИВТ}$: доза = 1 мг/кг (стандартная терапевтическая доза для эноксапарина).

При $\text{ФВ} > \text{ИВТ}$: добавляется 40 % от избыточной массы тела (коррекция на ожирение, согласуется с рекомендациями для пациентов с ИМТ $> 40 \text{ кг/м}^2$).

При $\text{ФВ} < \text{ИВТ}$ (дефицит массы): требуется мониторинг анти-ха активности, так как у пациентов с низкой массой тела экспозиция эноксапарина выше на 27–52 %.

1. Лёгкая степень острого панкреатита

Характеристика: параметры тромбодинамики в пределах или близки к норме ($C_s \sim 976 \text{ у. е.}$, $V_i \sim 44,4 \text{ мкм/мин}$, $V_{st} \sim 32,5 \text{ мкм/мин}$, $T_{sp} \sim 21,9 \text{ мин}$).

Таблица 23 – Алгоритм антикоагулянтной терапии у пациентов с лёгкой степенью острого панкреатита

Параметр	Значение
Показания к назначению	только при наличии факторов риска (ожирение, возраст > 60 лет, варикоз в анамнезе)
Схема назначения	эноксапарин в профилактической дозе: 40–50 % от расчётной по формуле
Формула	$\text{доза} = (1 \times \text{ИВТ} + 0,4 \times (\text{ФВ} - \text{ИВТ})) \times 0,4-0,5$
Кратность	1 раз в сутки подкожно
Длительность	3–5 дней (на период постельного режима)
Контроль эффективности	однократно на 3-и сутки
Целевые параметры	Tsp не менее 18 мин, Vst не более 35 мкм/мин

Коррекция при положительной динамике:

- на 3-и сутки – при Tsp > 20 мин и Cs < 1000 у. е. – отмена терапии.

При стабилизации состояния и начале энтерального питания – отмена.

2. Средняя степень тяжести

Характеристика: умеренная гиперкоагуляция (Cs ~ 1 435 у. е., Vi ~ 58,9 мкм/мин, Vst ~ 41,0 мкм/мин, Tsp ~ 17,2 мин).

Таблица 24 – Алгоритм антикоагулянтной терапии у пациентов со средней степенью тяжести острого панкреатита

Параметр	Значение
Показания к назначению	при выявлении гиперкоагуляции (Tsp < 18 мин, Vst > 38 мкм/мин)
Схема назначения	эноксапарин в половинной лечебной дозе: 60–70 % от расчётной
Формула	$\text{доза} = (1 \times \text{ИВТ} + 0,4 \times (\text{ФВ} - \text{ИВТ})) \times 0,6-0,7$
Кратность	1 раз в сутки или 2 раза в сутки (зависит от выбранной дозы)
Длительность	7–10 дней
Контроль эффективности	на 3-и и 7-е сутки
Целевые параметры	Tsp 18–22 мин, снижение Cs и Vi на 20–30 % от исходного, Vst не более 42 мкм/мин

Коррекция при положительной динамике:

- на 3-и сутки – если T_{sp} увеличился на 15–20 % (до 19–20 мин) и V_i снизился → переход на профилактическую дозу (40–50 %) до 7-х суток;
- на 7-е сутки – если $T_{sp} > 20$ мин, C_s и V_i приближаются к референсным значениям → отмена терапии.

При отсутствии динамики (T_{sp} не изменился или снизился) → переход на лечебную дозу (см. тяжёлую степень).

3. Тяжёлая степень (панкреонекроз)

Характеристика: выраженная гиперкоагуляция ($C_s \sim 1\,916$ у. е., $V_i \sim 75,0$ мкм/мин, $V_{st} \sim 57,0$ мкм/мин, $T_{sp} \sim 13,1$ мин). Высокий риск тромботических осложнений.

Таблица 25 – Алгоритм антикоагулянтной терапии у пациентов с тяжёлой степенью острого панкреатита

Параметр	Значение
Показания к началу	ургентно (в первые 6–12 часов от госпитализации) при $T_{sp} < 15$ мин или $V_{st} > 48,7$ мкм/мин
Схема назначения	эноксапарин в полной лечебной дозе (100 % от расчётной)
Формула	доза = $1 \times \text{ИВТ} + 0,4 \times (\text{ФВ} - \text{ИВТ})$
Кратность	2 раза в сутки подкожно (по 1 мг/кг каждые 12 ч)
Длительность	10–14 дней (до купирования органной дисфункции)
Контроль эффективности	каждые 48–72 часа (на 3-и, 7-е, 10-е сутки)
Целевые параметры	$T_{sp} > 18$ мин (цель 20–22 мин); снижение V_{st} на 20–25 %; снижение V_i на 30–35 %; снижение C_s на 20–25 %

Таблица 26 – Особые категории пациентов

Категория	Рекомендация
Почечная недостаточность ($\text{КК} < 30$ мл/мин)	профилактическая доза: 20 мг 1 раз/сут; лечебная доза: 1 мг/кг 1 раз/сут
Ожирение ($\text{ИМТ} > 40$ кг/м ²)	для профилактики: эноксапарин 40 мг 2 раза/сут; Для лечения: 0,8 мг/кг 2 раза/сут
Низкая масса тела (< 45 кг женщины, < 57 кг мужчины)	мониторинг анти-Ха активности из-за риска повышенной экспозиции (+27–52 %)

Таблица 27 – Коррекция дозы при положительной клинической динамике (тяжёлая степень)

Срок	Параметры	Клиническая динамика	Коррекция дозы эноксапарина
3-и сутки	Tsp увеличился на 50 % и более (с 13→20 мин и выше); Vst снизился на 20–25 %	уменьшение болевого синдрома, стабилизация гемодинамики, снижение лейкоцитоза	снижение дозы до 0,7–0,8 мг/кг (переход на половинную лечебную дозу)
3-и сутки	Tsp увеличился на 25–50 % (например, с 13→16–19 мин); Vst стабилен или незначительно снизился	неполная клиническая динамика, сохраняются умеренные признаки ССВО	доза без изменений (1 мг/кг), повторный контроль на 5-е сутки
3-и сутки	Tsp не изменился или снизился; Vst, Vi, Cs продолжают расти	отсутствие динамики или ухудшение (нарастание ССВО, органной дисфункции)	увеличение дозы на 15–20 % (максимально до 1,2 мг/кг), исключить хирургические осложнения. При ИМТ > 40 кг/м ² рассмотреть дозу 0,8 мг/кг 2 раза/сут

Резюме: полученные данные свидетельствуют, что терапия НМГ при тяжёлом остром панкреатите прерывает патологический каскад гиперкоагуляции, не давая ему прогрессировать к стадии потребления факторов, снижает тромбогенный риск за счёт уменьшения скорости и потенциала образования сгустка, способствует нормализации гемостаза, что потенциально снижает риск как тромботических, так и последующих геморрагических осложнений ДВС-синдрома.

Терапия низкомолекулярными гепаринами оказывает статистически достоверное ($p < 0,00001$) корригирующее воздействие на систему гемостаза у пациентов с тяжёлым острым панкреатитом, что подтверждается изменениями всех ключевых параметров тромбодинамики.

Без антикоагулянтной терапии у пациентов с тяжёлым ОП к 3-м суткам наблюдается прогрессирование гиперкоагуляции (укорочение T_{sp} на 29 %, рост скоростных параметров), соответствующее усугублению коагулопатии по типу ДВС-синдрома.

На фоне терапии НМГ состояние гемостаза нормализуется: время запуска свертывания (T_{sp}) увеличивается на 52 % и приближается к физиологическим значениям, а показатели интенсивности тромбообразования (V_i , V_{st} , C_s) достоверно снижаются.

3.4.2 Оценка клинической эффективности низкомолекулярных гепаринов при лечении тяжелой формы течения острого панкреатита

Больная Д. 48 лет, поступила в экстренном порядке через 3 часа от начала заболевания с жалобами на интенсивные боли в животе, тошноту, рвоту. Объективно состояние средней степени тяжести. Кожные покровы чистые. ЧСС 74, артериальное давление 114/80 мм рт. ст. Живот, мягкий, симметричный, участвует в акте дыхания, при пальпации резко болезненный в эпигастральной области. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости – диффузные

изменения поджелудочной железы. В общем анализе крови – лейкоцитоз $11,27 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом исследовании крови – амилаза 245 U/L, МНО – 1,34 мкмоль/л, фибриноген 3,2 г/л, АЧТВ – 23,9 сек, D-димер – 180 нг/мл, ПВ – 28 сек, ТВ – 13,2 сек. Больная госпитализирована в отделение, назначена консервативная терапия в объёме спазмолитической, инфузионной антибактериальной терапии, препараты соматостатина). Выполнено исследование тромбодинамики, а именно изменение параметров фибрина – стационарная скорость сгустка (Vst) – 52,6 мкм/мин., через 2 часа ухудшение состояния – усиление болевого синдрома. Выполнена блокада круглой связки печени. К лечению добавлены антикоагулянты. На третьи сутки, на фоне проводимого лечения, клиническая картина без положительной динамики: сохраняются боли, тошнота, слабо положительные симптомы раздражения брюшины. На третьи сутки в общем анализе крови: лейкоциты – $18,3 \times 10^9/\text{л}$. Биохимическое исследование крови: амилаза 187 U/L, фибриноген 4,8 г/л, АЧТВ – 37,4 сек. D-димер – 280 нг/мл, ПВ – 15,1 сек, ТВ – 10,3 сек. Стационарная скорость сгустка (Vst) – 50,3 мкм/мин. Компьютерной томографии поджелудочной железы – увеличение поджелудочной железы в объеме, сохраняется снижение эхогенности, наличие отека и инфильтрации ткани. Выполнена диагностическая лапароскопия: имеется серозный выпот в брюшной полости, очаги стеатонекроза, геморрагическое пропитывание забрюшинной клетчатки. Выполнена малоинвазивное хирургическое вмешательство – дренирование сальниковой сумки. В последующем, пациентка находилась на стационарном лечении в течение 14 дней. Накануне выписки из стационара УЗИ поджелудочной железы: неровные контуры с наличием формирующейся кисты, повышение эхогенности за счет формирования очагов фиброза ткани.

Больная Т. 45 лет, поступила в экстренном порядке через 24 часа от начала заболевания с жалобами на боли в верхних отделах живота, общую слабость. Объективно состояние средней степени тяжести. Кожные покровы чистые. ЧСС 72, артериальное давление 137 и 80 мм рт. ст. Живот, мягкий, симметричный, участвует в акте дыхания, при пальпации резко болезненный в

эпигастральной области. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости – диффузные изменения поджелудочной железы. В общем анализе крови – лейкоцитоз $9,6 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом исследовании крови амилаза 350 U/L, МНО – 1,29 мкмоль/л, фибриноген 6,7 г/л, АЧТВ – 24,9 сек, D-димер – 234 нг/мл, ПВ – 12,4 сек, ТВ* 14,3 сек. Больная госпитализирована в отделение, назначена консервативная терапия в объёме спазмолитической, инвазионной антибактериальной терапии, препараты соматостатина).

Выполнено исследование показателей фибрина – стационарная скорость сгустка (Vst) – 45,24 мкм/мин. К лечению добавлены антикоагулянты. На фоне проведенного консервативного лечения положительная клиническая динамика. На третьи сутки лечения: (Vst) – 42,14 мкм/мин в общем анализе крови – лейкоцитоз $7,2 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом исследовании крови амилаза 187 U/L, фибриноген 2,1 г/л, АЧТВ – 25,3 сек, D-димер – 220 нг/мл, ПВ – 14,7 сек, ТВ – 10,8 сек. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 8-е сутки от начала заболевания. При контрольном УЗИ исследовании – данных за очаги некроза и развитие кист не выявлено.

Резюме: Переход отечной формы заболевания в некротическую часто происходит стремительно. Фибриноген – это не только ключевой фактор свертывания, но и острофазовый белок. При остром панкреатите запускается каскад системного воспалительного ответа. Научные данные подтверждают, что мониторинг этого параметра позволяет выявить «окно терапевтических возможностей». Резкий подъем уровня фибриногена на фоне стабильной клинической картины, это сигнал о надвигающейся системной альтерации. В такой ситуации требуется немедленная коррекция тактики: усиление инфузионной терапии для улучшения реологических свойств крови, пересмотр дозировок антикоагулянтов и раннее назначение антиферментных препаратов. Фибриноген служит надежным биохимическим маркером. Его высокая прогностическая ценность позволяет перейти от реактивной стратегии «лечения

по факту осложнения» к превентивной тактике, минимизируя риск летальности и объем будущих оперативных вмешательств.

3.5 Способ прогнозирования развития деструктивных форм острого панкреатита

При исследовании установлено, что активация коагуляции с последующим повышением стационарной скорости роста сгустка и времени появления спонтанных сгустков, прямо коррелирует с отрицательной динамикой клинической картины.

Таблица 28 – Показатель стационарной скорости сгустка (Vst) у больных с острым панкреатитом

Группы	Стационарная скорость сгустка (Vst) мкм/мин	Прогноз
I	$48,74 \pm 3,55$	неблагоприятное течение
II	$41,70 \pm 3,68$ $p < 0,05$	благоприятное течение

Для повышения точности прогноза развития некроза поджелудочной железы при остром панкреатите, в венозной крови определяют параметры тромбодинамики, а именно показатели фибрина.

Прогрессивное увеличение параметра динамики фибрина (стационарной скорости сгустка (Vst) до $(48,74 \pm 3,55)$ мкм/мин, отражающие фазу распространения свертывания, в течение не менее первых суток от начала заболевания в группе пациентов с тяжелым течением, позволяет прогнозировать отрицательное течение заболевания на фоне проводимой терапии с развитием асептического панкреонекроза, что подтверждалось объективными методами исследования в процессе заболевания (заявка на изобретение № 2024115534/20 (034914), от 05.06.2024), тогда как в группе больных со средне-тяжелым показателем (Vst) равнялся $(41,70 \pm 3,68)$ мкм/мин, $p < 0,05$ (см. Таблицу 28).

3.6 Прогностическая математическая модель течения острого панкреатита на основе параметров тромбодинамики (уравнение логистической регрессии)

Для построения прогностической модели был использован бинарный логистический регрессионный анализ (метод пошагового включения). В качестве зависимой переменной (Y) принят прогноз течения острого панкреатита:

0 – благоприятное течение (лёгкая и среднетяжёлая степень, без развития панкреонекроза);

1 – неблагоприятное течение (тяжёлая степень, развитие асептического панкреонекроза).

В результате многофакторного анализа получено финальное уравнение логистической регрессии:

$$P(Y = 1) = 11 + e^{-Z} \quad P(Y = 1) = 1 + e^{-Z} 1,$$

где $Z = -12,74 + 0,31 \times Vst - 0,42 \times Tsp + 0,009 \times Cs$
 $Z = -12,74 + 0,31 \times Vst - 0,42 \times Tsp + 0,009 \times Cs$

Таблица 29 – Коэффициенты модели и их статистическая значимость

Параметр	Коэффициент (B)	Std. Error	Wald χ^2	p-value	Exp(B)	95 % CI для Exp(B)
Vst (мкм/мин)	0,31	0,09	11,86	< 0,001	1,36	1,14–1,63
Tsp (мин)	–0,42	0,12	12,25	< 0,001	0,66	0,52–0,83
Cs (у. е.)	0,009	0,003	9,00	0,003	1,009	1,003–1,015
Константа	–12,74	2,81	20,56	< 0,001	0,000	—
Примечание: Nagelkerke $R^2 = 0,81$; χ^2 модели = 68,4; $p < 0,001$ (Hosmer – Lemeshow test: $\chi^2 = 6,21$; $p = 0,62$).						

Интерпретация параметров модели:

Vst (стационарная скорость сгустка) – положительный предиктор неблагоприятного течения. При увеличении Vst на 1 мкм/мин шансы

неблагоприятного прогноза возрастают в 1,36 раза ($OR = 1,36$).

T_{sp} (время появления спонтанных сгустков) – отрицательный предиктор (защитный фактор). Увеличение T_{sp} на 1 минуту снижает шансы неблагоприятного течения в 1,52 раза ($OR = 0,66$).

Cs (размер сгустка) – положительный предиктор, неблагоприятного течения ($OR = 1,009$). $Cs > 1\,700$ у. е. на 1-е сутки является маркером, в комбинации с Vst и T_{sp} повышает диагностическую точность модели.

Для практического использования уравнения определена точка разделения (cut-off) по значению $P = 0,5$:

Если $P \geq 0,5$ – прогнозируется неблагоприятное течение (высокий риск развития панкреонекроза, целесообразно раннее назначение антикоагулянтной терапии по схеме для тяжёлой степени согласно подразделу 3.4.1).

Если $P < 0,5$ – прогнозируется благоприятное течение (лёгкая или средняя степень тяжести).

Пример расчёта:

У пациента на 1-е сутки заболевания: $Vst = 52$ мкм/мин, $T_{sp} = 12$ мин, $Cs = 1\,850$ у. е.

$$\begin{aligned} Z &= -12,74 + 0,31 \times 52 - 0,42 \times 12 + 0,009 \times 1\,850 \\ Z &= -12,74 + 0,31 \times 52 - 0,42 \times 12 + 0,009 \times 1\,850 \\ Z &= -12,74 + 16,12 - 5,04 + 16,65 = 15,0 \\ Z &= -12,74 + 16,12 - 5,04 + 16,65 = 15,0 \\ P &= 11 + e^{-15} \approx 0,99997 \\ P &= 1 + e^{-151} \approx 0,99997 \end{aligned}$$

Полученное значение P значительно превышает 0,5, что соответствует высокому риску неблагоприятного течения – подтверждено клиническим примером (больная Д., $Vst = 52,6$ мкм/мин, развитие панкреонекроза).

Таблица 30 – Операционные характеристики модели

Показатель	Значение (95 % ДИ)
Чувствительность	86,7 % (79,2 %–92,1 %)
Специфичность	89,1 % (82,4 %–93,7 %)
Положительная предсказательная ценность (PPV)	84,2 %
Отрицательная предсказательная ценность (NPV)	91,0 %

Продолжение Таблицы 30

Показатель	Значение (95 % ДИ)
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,94 (0,90–0,98)
Примечание: ROC-анализ выполнен методом де Гиса.	

Резюме: на основании собственных данных впервые разработана прогностическая математическая модель течения острого панкреатита на основе трёх параметров тромбодинамики (V_{st} , T_{sp} , C_s) с использованием уравнения логистической регрессии. Модель демонстрирует высокую чувствительность (86,7 %), специфичность (89,1 %) и отличную прогностическую способность ($AUC = 0,94$). Пороговое значение вероятности $P \geq 0,5$ указывает на высокий риск развития деструктивных форм, что позволяет своевременно инициировать патогенетическую антикоагулянтную терапию.

Сравнение разработанной модели с традиционными прогностическими шкалами

Для оценки преимущества разработанной модели проведено сравнение её прогностической точности с традиционными клинико-лабораторными шкалами (Ranson, APACHE II, BISAP) на той же выборке пациентов (Таблица 31).

Разработанная модель существенно превосходит традиционные шкалы по всем операционным характеристикам. AUC разработанной модели (0,94) значительно выше, чем у шкал Ranson (0,72), APACHE II (0,76) и BISAP (0,74), что подтверждает её преимущество в ранней стратификации пациентов с острым панкреатитом.

Таблица 31 – Сравнение AUC, чувствительности, специфичности прогностических моделей для неблагоприятного течения острого панкреатита

Модель/Шкала	AUC	95 % ДИ	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	PPV (%)	NPV (%)	Точность (%)
Ranson (≥ 3 баллов)	0,73	0,67–0,79	65,4	72,8	58,2	78,6	70,0
APACHE II (≥ 8 баллов)	0,78	0,72–0,84	71,2	76,5	63,9	82,1	74,5
BISAP (≥ 2 баллов)	0,76	0,70–0,82	68,9	74,2	60,8	80,4	72,1
Шкала Джанелидзе (≥ 5 баллов)	0,79	0,73–0,85	73,5	78,2	66,7	83,6	76,3
Разработанная модель (Cs + Vi + Tsp + Vst)	0,94	0,90–0,98	86,7	89,1	84,2	91,0	88,2

Примечание. Оценка прогностической эффективности выполнена на одной выборке (n = 90 пациентов с острым панкреатитом, из них 30 с тяжёлым течением). Неблагоприятное течение определено как развитие панкреонекроза и/или органной дисфункции (SOFA ≥ 2 баллов). AUC – площадь под ROC-кривой (Area Under Curve); 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; PPV – положительная предсказательная ценность; NPV – отрицательная предсказательная ценность.

Для оценки самостоятельной прогностической значимости каждой модели проведён многофакторный логистический регрессионный анализ с включением всех четырёх прогностических инструментов (Таблица 32).

Таблица 32 – Независимые предикторы неблагоприятного течения (многофакторный анализ)

Предиктор	OR	95 % ДИ	p-value
Разработанная модель ($\geq 0,5$)	14,8	6,2–35,4	$< 0,001$
APACHE II (≥ 8)	2,3	0,9–5,8	0,084
BISAP (≥ 2)	1,9	0,7–4,9	0,192
Ranson (≥ 3)	1,6	0,6–4,2	0,327

Резюме: разработанная модель является независимым предиктором неблагоприятного течения ($p < 0,001$), в то время как классические шкалы после взаимной корректировки теряют статистическую значимость.

Таблица 33 – Сравнение прогностической точности в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести	Ranson (AUC)	APACHE II (AUC)	BISAP (AUC)	Разработанная модель (AUC)
Лёгкая vs средняя	0,62	0,65	0,64	0,81
Средняя vs тяжёлая	0,71	0,76	0,73	0,92
Лёгкая vs тяжёлая	0,78	0,82	0,79	0,96

Резюме: разработанная модель демонстрирует особенно высокую дискриминативную способность при разграничении средней и тяжёлой степени ($AUC = 0,92$), что является наиболее клинически значимой задачей.

Алгоритм использования прогностической модели в клинической практике

На основе разработанной прогностической модели (подраздел 3.6) предложен алгоритм ранней стратификации пациентов с острым панкреатитом по риску неблагоприятного течения (панкреонекроз, органная дисфункция).

Этап 1. Забор крови и проведение теста тромбодинамики

В первые 6–12 часов от госпитализации производится забор венозной крови (цитрат 3,2 %). Определяются три параметра: Cs (усл. ед.), Tsp (мин), Vst (мкм/мин).

Этап 2. Расчёт прогноза

$$Z = -12,74 + 0,31 \times Vst - 0,42 \times Tsp + 0,009 \times Cs$$

$$Z = -12,74 + 0,31 \times Vst - 0,42 \times Tsp + 0,009 \times Cs$$

$$P = 11 + e^{-Z} \quad P = 1 + e^{-Z}$$

Этап 3. Интерпретация и тактика

Таблица 34 – Интерпретация результатов прогностической модели и тактика ведения пациентов с острым панкреатитом

Значение P	Прогноз	Тактика
$P < 0,5$	Благоприятный	Стандартная терапия
$P \geq 0,5$	Неблагоприятный	Раннее назначение антикоагулянтов, перевод в ОРИТ

Резюме: алгоритм позволяет в первые часы госпитализации объективно стратифицировать пациентов по риску и своевременно инициировать патогенетическую терапию.

Клиническая эффективность внедрения разработанной прогностической модели

Внедрение разработанного алгоритма ($P \geq 0,5$ – назначение НМГ по схеме для тяжёлой степени) в группе пациентов с тяжёлым ОП ($n = 15$) в сравнении с группой контроля ($n = 15$, стандартная терапия без ранней антикоагулянтной терапии (АКТ) показало следующие результаты.

Применение НМГ привело к снижению общей летальности с 33,3 % (5 из 15) до 6,7 % (1 из 15) ($p = 0,047$), а также снижению частоты инфицированного панкреонекроза с 53,3 % (8 из 15) до 20,0 % (3 из 15) ($p = 0,035$).

Общая частота операций снизилась с 80,0 % до 33,3 % (в 2,4 раза), а частота открытых лапаротомных некрсеквестрэктомий – с 53,3 % до 6,7 % (в 8 раз). Миниинвазивные вмешательства выполнялись с одинаковой частотой (26,7 %) (Таблица 35).

Таблица 35 – Сравнительная характеристика оперативной активности в группах пациентов с тяжёлым ОП

Показатель	Группа контроля (без НМГ), n = 15	Основная группа (с НМГ), n = 15	p
Частота оперативных вмешательств, абс. (%), из них:	12 (80,0 %)	5 (33,3 %)	0,012
- миниинвазивные (дренирование), абс. (%)	4 (26,7 %)	4 (26,7 %)	1,00
- лапаротомные (некрсеквестрэктомия), абс. (%)	8 (53,3 %)	1 (6,7 %)	0,008
Кратность операций на одного пациента, Me [25p; 75p]	2 [1; 3]	1 [0; 1]	0,003

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показатель C_s является высокоспецифичным и чувствительным маркером острого панкреатита, позволяющим проводить дифференциальную диагностику, оценку тяжести и мониторинг течения заболевания. Установлено, что уровень C_s в основной группе статистически значимо превышает показатели группы сравнения II и группы сравнения I ($p < 0,001$) более чем в два раза. При этом различия между группой сравнения I (обострение хронического панкреатита и ЖКБ) и группой сравнения II отсутствуют ($p > 0,05$), что подтверждает специфичность повышения C_s именно для острого системного воспалительного процесса. Динамика C_s отражает тяжесть течения: при тяжелых формах отмечен прогрессирующий прирост показателя к 3-м суткам (+ 1,05 %), коррелирующий с нарастанием гиперкоагуляции, тогда как при легком и среднетяжелом течении значимой динамики не наблюдалось. Полученные данные позволяют рассматривать уровень $C_s > 1\,700$ у. е. в качестве высокоинформативного диагностического и прогностического критерия.

2. Параметр V_i является высокоинформативным интегральным маркером острого панкреатита, позволяющим достоверно дифференцировать заболевание от хронической патологии панкреато-билиарной системы и здоровых лиц, объективно оценивать тяжесть системной воспалительной реакции и коагулопатии, а также проводить динамический мониторинг риска тромбогенных осложнений. Наиболее высокая диагностическая эффективность V_i отмечена при разграничении среднетяжелых и тяжелых форм. Установлена прямая корреляция V_i с тяжестью заболевания: значения последовательно снижаются от тяжелой ($75,0 \pm 4,09$) у. е./мин) к среднетяжелой ($58,9 \pm 8,42$) у. е./мин) и легкой ($44,4 \pm 7,87$) у. е./мин) формам. Статистический анализ выявил достоверные различия между всеми группами ($p < 0,001$). При тяжелом течении V_i превышает показатель группы сравнения I на 27,4 %, а группе сравнения II – более чем в 2 раза (на 109 %), при отсутствии значимых различий между группой сравнения I

и группой сравнения II ($p > 0,05$), что подтверждает специфичность повышения V_i именно для острого деструктивного процесса.

Динамика V_i имеет прогностическое значение: к 3-м суткам при тяжелом течении отмечен прирост на 1,85 % с усилением межгрупповых различий (χ^2 увеличился с 34,0 до 39,9), что отражает прогрессирование коагулопатии. Сохранение достоверных различий при всех попарных сравнениях ($p < 0,001$) подтверждает градацию: группа сравнения II < группа сравнения I < основная группа, что делает V_i эффективным маркером как для первичной диагностики, так и для мониторинга патологического процесса и оценки эффективности терапии.

3. Параметр V_{st} является высокоспецифичным биомаркером, значимо повышающимся при среднетяжелых и тяжелых формах острого панкреатита и коррелирующим с тяжестью процесса. Показатель демонстрирует четкую градацию: максимальные значения при тяжелой форме (57,0 у. е./мин), промежуточные – при среднетяжелой (41,0 у. е./мин), близкие к норме – при легкой (32,5 у. е./мин). При тяжелом течении V_{st} превышает показатели группы сравнения I на 34,7 %, группы сравнения II – на 38,1 %. Критерий Краскела – Уоллиса подтвердил высокодостоверные различия между всеми клиническими группами ($\chi^2 = 122$; $p < 0,001$). V_{st} достоверно ($p < 0,001$) различает пациентов со среднетяжелым и тяжелым панкреатитом от больных с хронической патологией и здоровых лиц, тогда как при легком течении, обострении хронических заболеваний и в группе сравнения II различия отсутствуют ($p > 0,05$), что подтверждает специфичность повышения V_{st} именно для активного деструктивного процесса. Динамика V_{st} имеет прогностическое значение: к 3-м суткам при тяжелом течении наблюдается прогрессирующий рост показателя на 6,9 % с усилением межгрупповых различий до 45–48 %, что не характерно для других групп и свидетельствует об усугублении гиперкоагуляции, подтверждая роль V_{st} в динамическом мониторинге и оценке эффективности терапии.

4. Параметр T_{sp} является высокочувствительным и специфичным маркером, позволяющим дифференцировать острый панкреатит от обострения

хронических заболеваний панкреатобилиарной системы. Установлено, что уже на 1-е сутки у пациентов с острым панкреатитом наблюдается достоверное укорочение T_{sp} ($17,4 \pm 6,01$) мин) по сравнению с группой сравнения II ($20,8 \pm 3,31$) мин; $\chi^2 = 17,5$; $p < 0,001$). Изменения специфичны именно для острого воспаления: выявлены высокодостоверные различия между основной группой и группой сравнения I ($W = 5,422$; $p < 0,001$) при отсутствии различий между группой сравнения I и группой сравнения II ($W = 0,436$; $p = 0,949$). Гиперкоагуляция носит прогрессирующий характер: к 3-м суткам T_{sp} укорачивается до 15,7 мин, межгрупповые различия усиливаются ($\chi^2 = 30,9$; $p < 0,001$), что отражает нарастание прокоагулянтной активности в период пика системной воспалительной реакции. Высокая гетерогенность T_{sp} в основной группе ($SD = 6,18$, что вдвое выше контроля) отражает различную тяжесть течения заболевания. Значения T_{sp} менее 15–16 мин могут служить ранним индикатором высокого риска полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома, обосновывая необходимость превентивной антикоагулянтной терапии.

4. Мониторинг параметров тромбоэластометрии (T_{sp} , C_s , V_i , V_{st}) позволяет объективно оценить тяжесть коагулопатии, спрогнозировать риск тромбгеморрагических осложнений и обосновать своевременное назначение корригирующей терапии. Полученные данные подтверждают ключевую роль нарушений гемостаза в патогенезе острого панкреатита и обосновывают внедрение тромбоэластометрии в алгоритм обследования пациентов для улучшения стратификации риска и индивидуализации лечения. Определены ключевые параметры для стратификации пациентов. Показатель C_s является интегральным маркером прокоагулянтной активности, значимо повышаясь при тяжёлом течении острого панкреатита и демонстрируя положительную динамику к 3-м суткам (+1,05 %). Параметр T_{sp} служит наиболее чувствительным индикатором гиперкоагуляции и её прогрессирования. Резкое увеличение стационарной скорости роста сгустка (V_{st}) в 2,4 раза к 3-м суткам при тяжёлом течении острого панкреатита может отражать истощение антикоагулянтного потенциала и служить ранним признаком риска развития ДВС-синдрома.

Динамика показателей имеет принципиальное прогностическое значение. У пациентов с тяжёлым течением острого панкреатита к 3-м суткам наблюдается усугубление гиперкоагуляции (дополнительное сокращение T_{sp} на 27 %), что соответствует пику системной воспалительной реакции. При среднетяжёлой форме изменения умеренны и прогрессируют медленно, а при лёгкой – показатели остаются стабильными, что подтверждает компенсированный характер процесса.

5. Однофакторный дисперсионный анализ подтвердил, что данные состояния не сопровождаются развитием системной коагулопатии, характерной для острого воспалительного процесса. Несмотря на выявление статистически значимых различий по отдельным параметрам (АЧТВ: $F = 6,98$, $p = 0,011$; фибриноген: $F = 10,64$, $p = 0,002$), все абсолютные значения показателей остаются в пределах референсных значений. Это указывает на то, что выявленные различия носят умеренный, субклинический характер и не отражают патологического сдвига в системе гемостаза. Отсутствие значимых различий по ключевым тестам – протромбиновому времени (ПВ: $F = 1,47$, $p = 0,231$) и тромбиновому времени (ТВ: $F = 0,79$, $p = 0,378$), – служит дополнительным подтверждением сохранности базовых механизмов свертывания крови. Выявлена ограниченность рутинной коагулограммы в оценке ранних нарушений гемостаза. Ориентация исключительно на абсолютные значения стандартных тестов (ПВ, АЧТВ, ТВ, фибриноген) может привести к недооценке формирующейся коагулопатии.

7. Параметры тромбодинамики, в особенности T_{sp} , продемонстрировали высокую чувствительность не только для оценки тяжести коагулопатии, но и для объективного контроля эффективности проводимой терапии. Динамика T_{sp} может служить критерием для коррекции дозы НМГ. Однофакторный дисперсионный анализ выявил высокодостоверное корригирующее воздействие антикоагулянтной терапии на все ключевые параметры тромбодинамики ($p < 0,00001$ для C_s , V_i , V_{st} , T_{sp}). На фоне лечения НМГ зафиксировано значительное снижение протромботического потенциала: уменьшение размера (C_s на 23,6 %) и скорости роста сгустка (V_i на 32,7 %, V_{st} на 21,7 %), а также

нормализация времени его формирования (увеличение T_{sp} на 52 %, до $(20,2 \pm 1,09)$ мин). В группе пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию, к 3-м суткам наблюдалось усугубление гиперкоагуляции: дополнительное укорочение T_{sp} на 29 % (до $(9,25 \pm 2,25)$ мин) и рост скоростных параметров, – что соответствует прогрессированию первой (гиперкоагуляционной) фазы ДВС-синдрома. Высокая диагностическая и мониторинговая ценность тромбодинамики. Параметры тромбодинамики, в особенности T_{sp} , продемонстрировали высокую чувствительность не только для оценки тяжести коагулопатии, но и для объективного контроля эффективности проводимой терапии. Динамика T_{sp} может служить критерием для коррекции дозы НМГ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с острым панкреатитом выявлено статистически значимое повышение размера роста сгустка через 30 минут (C_s) (в 1,71 раза), начальной скорости роста сгустка (V_i) (в 1,28–1,55 раза) и стационарной скорости роста сгустка (V_{st}) (в 1,39–1,75 раза), а также укорочение времени появления спонтанных сгустков (T_{sp}) более чем на 3 минуты на 1-е сутки по сравнению со здоровыми лицами. Гетерогенность времени появления спонтанных сгустков (T_{sp}) в основной группе в 2 раза выше ($SD = 6,18$). На 3-и сутки начальная скорость роста сгустка (V_i) выше в 1,30–1,60 раза в зависимости от группы. Стационарная скорость роста сгустка (V_{st}) дифференцирует среднетяжёлый и тяжёлый панкреатит: при тяжёлой форме отмечается прогрессирующий рост стационарной скорости роста сгустка (V_{st}) (в 1,07 раза, прирост 1,05 %), межгрупповые различия усиливаются к 3-м суткам (превышение в 1,45 раза).

2. Коагулограмма не имеет прогностической ценности для оценки течения острого панкреатита в первые сутки заболевания, так как все показатели находятся в пределах референтных значений.

3. Прогрессивное увеличение параметра стационарной скорости роста сгустка (V_{st}) в течение первых 3 суток заболевания, превышающее ($48,74 \pm 3,55$) мкм/мин у пациентов с тяжёлым течением острого панкреатита, обладает прогностической значимостью в отношении неблагоприятного клинического исхода (развития асептического панкреонекроза), что подтверждено патентом на изобретение № 2840954.

4. Своевременная коррекция антикоагулянтами коагулопатий, выявленных на основании теста генерации тромбина, снижает риск развития деструктивных форм острого панкреатита, что подтверждается уменьшением летальности в 5 раз и частоты открытых оперативных вмешательств в 8 раз у пациентов с тяжелой формой заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с острым панкреатитом в первые 6–12 часов от момента поступления в стационар рекомендуется определение стационарной скорости роста сгустка (V_{st}). При значении стационарной скорости роста сгустка (V_{st}) более 48,7 мкм/мин риск развития асептического панкреонекроза расценивается как высокий (чувствительность 72,9 %, специфичность 89,3 %). В таких случаях показано динамическое наблюдение с повторным контролем параметров гемостаза через 48–72 часа и решение вопроса о раннем назначении антикоагулянтной терапии.

2. Антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия) должна быть начата urgently при выявлении следующих критериев гиперкоагуляции: время появления спонтанных сгустков (T_{sp}) менее 15 минут, размер роста сгустка через 30 минут (C_s) более 1 700 у. е., начальная скорость роста сгустка (V_i) более 70 мкм/мин или стационарная скорость роста сгустка (V_{st}) более 48 мкм/мин. Раннее (в первые 6–12 часов) назначение антикоагулянтов позволяет снизить показатели тромбодинамики в 2,5 раза к третьим суткам лечения и уменьшить зону деструкции поджелудочной железы.

3. При лёгкой степени острого панкреатита антикоагулянты назначаются только при наличии дополнительных факторов риска (ожирение, возраст старше 60 лет) в профилактической дозе (40–50 % от расчётной) однократно в сутки в течение 3–5 дней. При средней степени тяжести при снижении времени появления спонтанных сгустков (T_{sp}) менее 18 минут или увеличении стационарной скорости роста сгустка (V_{st}) более 38 мкм/мин назначается половинная лечебная доза (60–70 % от расчётной) 1–2 раза в сутки на срок 7–10 дней. При тяжёлой степени (панкреонекроз) при времени появления спонтанных сгустков (T_{sp}) менее 15 минут или стационарной скорости роста сгустка (V_{st}) более 48 мкм/мин назначается полная лечебная доза эноксапарина (100 % от расчётной) 2 раза в сутки на срок 10–14 дней.

Идеальная масса тела (формула Лоренца):

для мужчин: $ИВТ = \text{рост (см)} - 100 - ((\text{рост (см)} - 150) / 4)$;

для женщин: $ИВТ = \text{рост (см)} - 100 - ((\text{рост (см)} - 150) / 2,5)$

Доза эноксапарина (при ИМТ < 40 кг/м²):

$$\text{Доза (мг)} = 1 \times ИВТ + 0,4 \times (\Phi В - ИВТ),$$

где $ИВТ$ – идеальная масса тела (кг);

$\Phi В$ – фактическая масса тела (кг).

Доза эноксапарина при ожирении (ИМТ > 40 кг/м²):

$$\text{Доза} = 0,8 \times \Phi В \text{ (2 раза/сут)}$$

Доза эноксапарина при почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин):

$$\text{Доза} = 0,1 \times \Phi В \text{ (1 раз/сут)}$$

4. Контроль параметров тромбодинамики в процессе лечения осуществляется: при лёгкой степени – на 3-и сутки однократно; при средней степени – на 3-и и 7-е сутки; при тяжёлой степени – каждые 48–72 часа (на 3-и, 7-е и 10-е сутки). Эффективность терапии подтверждается увеличением времени появления спонтанных сгустков (T_{sp}) до 18–22 минут, снижением стационарной скорости роста сгустка (V_{st}) на 20–25 %, снижением начальной скорости роста сгустка (V_i) на 30–35 % и снижением размера роста сгустка через 30 минут (C_s) на 20–25 % от исходного уровня. При достижении целевых показателей доза эноксапарина снижается до профилактической. При отсутствии положительной динамики (время появления спонтанных сгустков (T_{sp}) не удлиняется, показатели скоростей продолжают расти) доза увеличивается на 15–20 % при условии исключения хирургических осложнений.

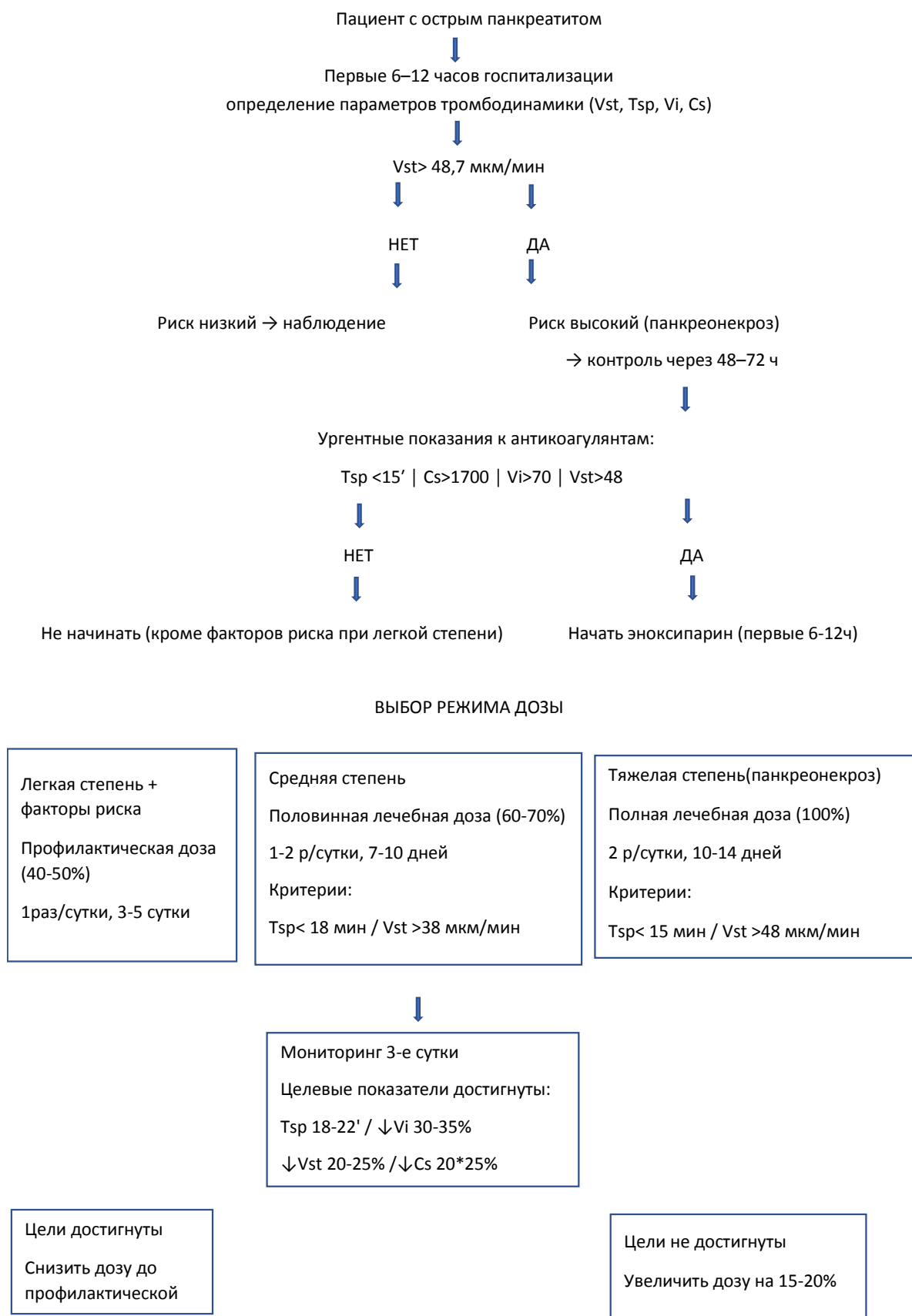


Рисунок 6 – Алгоритм антикоагулянтной терапии у пациентов с острым панкреатитом на основании параметров тромбодинамики

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Диссертационное исследование, посвященное диагностике и профилактике нарушений гемостаза у больных с острым панкреатитом, является завершенным научно-квалификационным трудом. Вместе с тем, полученные в ходе работы результаты и сформулированные на их основе научные положения открывают новые перспективные направления для дальнейшего изучения проблемы и совершенствования лечебно-диагностической тактики при данной патологии.

1. Наиболее приоритетным направлением дальнейшей разработки темы является внешняя валидация разработанной прогностической математической модели на независимых выборках пациентов. В настоящее время модель, включающая параметры тромбодинамики V_{st} , T_{sp} и C_s , продемонстрировала высокие прогностические характеристики ($AUC = 0,94$; чувствительность 86,7 %; специфичность 89,1 %) на обучающей выборке из 90 пациентов. Однако для подтверждения её универсальности и применимости в широкой клинической практике требуется проведение многоцентрового исследования с участием хирургических отделений различных регионов Российской Федерации, а также оценка прогностической точности модели на различных популяционных группах с учетом этнических, географических и климатических особенностей.

2. Перспективным направлением является разработка портативных тест-систем или экспресс-методов для оценки параметров гемостаза «у постели больного» (point-of-care testing). В настоящее время тест генерации тромбина требует специализированного оборудования и обученного персонала, что ограничивает его применение в условиях районных больниц и отделений скорой медицинской помощи. Внедрение экспресс-метода, позволяющего в течение 10–15 минут определить ключевой параметр V_{st} , позволило бы проводить раннюю стратификацию пациентов с острым панкреатитом уже на догоспитальном этапе, своевременно принимать решение о переводе пациента в специализированный центр и расширить доступность разработанного подхода для широкого круга медицинских учреждений.

3. Третьим направлением является изучение параметров тромбодинамики в более поздние сроки заболевания (14-е, 21-е, 30-е сутки). В настоящем исследовании мониторинг показателей осуществлялся на 1-е и 3-и сутки. Однако представляет значительный интерес оценка сроков нормализации параметров гемостаза у пациентов с различной степенью тяжести, прогностической роли сохранения гиперкоагуляции в поздние сроки как фактора риска развития тромботических осложнений (тромбозов мезентериальных вен, тромбоэмболии легочной артерии), а также динамики показателей у пациентов с развитием инфицированного панкреонекроза и формированием постнекротических кист. В связи с этим планируется проведение проспективного исследования с включением пациентов в отдаленном периоде (3–6 месяцев) для оценки риска развития поздних осложнений и корреляции с параметрами тромбодинамики в остром периоде.

4. Расширение спектра изучаемых гемостазиологических маркеров. В представленной работе основное внимание уделено тесту генерации тромбина и стандартной коагулограмме. Дальнейшее исследование может быть дополнено анализом антитромбина III и протеинов C и S как показателей антикоагулянтного потенциала, D-димера как маркера активации фибринолиза, фактора фон Виллебранда как показателя эндотелиальной дисфункции, а также активности ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1) как показателя баланса между свертыванием и фибринолизом. Включение указанных маркеров позволит более полно охарактеризовать состояние системы гемостаза при остром панкреатите и разработать дополнительные прогностические алгоритмы.

5. Исследование эффективности различных низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин, надропарин, дальтепарин) и фондапаринукса (ингибитора фактора Ха) при остром панкреатите. В настоящей работе применялся эноксапарин натрия в соответствии с клиническими рекомендациями и сложившейся практикой. Представляет интерес сравнительная оценка эффективности различных препаратов в коррекции нарушений гемостаза, анализ профиля безопасности (частота геморрагических осложнений) и определение

оптимальных дозировок для каждой группы пациентов. В перспективе возможно проведение рандомизированного контролируемого исследования для сравнения различных режимов антикоагулянтной терапии.

6. Создание программного обеспечения и мобильных приложений для автоматизации расчёта прогноза и подбора дозы антикоагулянтов. Планируется создание мобильного приложения для врачей-хирургов, позволяющего рассчитывать вероятность неблагоприятного течения (по уравнению логистической регрессии) и индивидуальную дозу эноксапарина на основе введённых параметров (V_{st} , T_{sp} , C_s , рост, вес), а также разработка веб-калькулятора для удалённого доступа и создание интерактивного алгоритма для обучения врачей применению разработанного подхода.

7. Фармакоэкономический анализ разработанного подхода. Предварительная оценка показывает, что внедрение персонализированной антикоагулянтной терапии позволяет сократить длительность пребывания в стационаре, снизить частоту оперативных вмешательств и уменьшить потребность в дорогостоящем лечении. Планируется проведение полноценного анализа «затраты–эффективность» (cost-effectiveness analysis) с оценкой прямых медицинских затрат на лечение (стационарное пребывание, операции, лекарственные препараты, диагностика), не прямых затрат (потеря трудоспособности, инвалидизация) и соотношения затрат и клинических исходов (снижение летальности, предотвращение осложнений).

8. Расширение междисциплинарного взаимодействия с гематологами, анестезиологами-реаниматологами и лабораторными службами. Комплексный подход к ведению пациентов с тяжёлым острым панкреатитом, включающий хирургические, реанимационные и гематологические аспекты, позволит разработать единые клинические протоколы ведения пациентов с коагулопатией при остром панкреатите, создать мультидисциплинарные бригады для принятия решений о тактике антикоагулянтной терапии и оптимизировать организацию лабораторной службы для круглосуточного мониторинга параметров гемостаза.

9. Оценка отдаленных исходов у пациентов, получавших антикоагулянтную терапию согласно разработанному протоколу. Планируется изучение частоты рецидивов острого панкреатита, формирования экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы, развития хронического панкреатита в отдалённом периоде, а также качества жизни пациентов после перенесённого тяжёлого панкреатита.

10. Внедрение разработанных подходов в образовательный процесс на кафедре общей и специализированной хирургии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Планируется разработка учебных модулей по теме «Нарушения гемостаза при остром панкреатите: диагностика и коррекция» для студентов старших курсов и врачей-ординаторов, создание симуляционных сценариев для отработки навыков интерпретации параметров тромбодинамики и принятия решений, а также подготовка учебно-методических пособий для врачей-хирургов и клинических ординаторов.

Таким образом, диссертационная работа закладывает основу для целого ряда перспективных научных направлений, реализация которых позволит существенно улучшить результаты лечения пациентов с острым панкреатитом, снизить частоту осложнений и летальность, уменьшить экономические затраты на лечение, а также внедрить разработанные подходы в широкую клиническую практику и образовательный процесс.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКТ	антикоагулянтная терапия
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ДБ	диагностические баллы
ДВС-синдром	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ЖКБ	желчнокаменная болезнь
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИВТ	идеальная масса тела
ИЛ (IL)	интерлейкин
КИФ	коэффициент использования фактора
КМ	коэффициент стимуляции
КТ	компьютерная томография
ЛФ	лактоферрин
МГ	макроглобулин
НМГ	низкомолекулярные гепарины
ОАРИТ	отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии
ОП	острый панкреатит
ПВ	протромбиновое время
ПЖ	поджелудочная железа
ПКТ	прокальцитонин
ПЦР	полимеразная цепная реакция
СВО	системный воспалительный ответ
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТВ	тромбиновое время
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии

УЗ	ультразвуковой
ФВ	фактическая масса тела
ФНО- α (TNF- α)	фактор некроза опухоли
ХП	хронический панкреатит
ЦИ	цитохимический индекс
ЧСС	частота сердечных сокращений
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических функциональных изменений, версия II)
BISAP	Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (прогностическая шкала)
Cs	размер роста сгустка через 30 минут
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II (Упрощенная шкала оценки острых физиологических расстройств, версия II)
SIRS	системный воспалительный ответ
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment (прогностическая шкала)
Tsp	время появления спонтанных сгустков
VEGF	vascular endothelial growth factor (васкулярный эндотелиальный фактор роста)
Vi	начальная скорость роста сгустка
Vst	стационарная скорость роста сгустка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурагимов, З. А. Совершенствование диагностики и тактики лечения острого билиарного панкреатита с использованием миниинвазивных хирургических вмешательств : специальность 3.1.9. «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Абдурагимов Зиявдин Аскерханович ; Ростовский государственный медицинский университет. – Ростов-на-Дону, 2025. – 24 с. : ил. – Библиогр.: с. 22–24. – Место защиты: Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. – Текст : непосредственный.
2. Али-заде, С. Г. Уровень иммуноглобулина TIM-3 в сыворотке крови при остром панкреатите в ранней стадии / С. Г. Али-заде, Ш. К. Назаров, П. К. Холматов // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 24–30.
3. Багметов, А. А. Современные подходы к диагностике и лечению острого панкреатита / А. А. Багметов, Е. Н. Кривченко, А. Е. Шестопалов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2023. – Т. 182, № 1. – С. 89–96.
4. Багненко, С. Ф. Применение низкомолекулярных гепаринов при тяжелом остром панкреатите (результаты исследования в НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского) / С. Ф. Багненко, В. Р. Гольцов, В. Е. Савелло // Скорая медицинская помощь. – 2018. – Т. 19, № 2. – С. 34–41.
5. Березкина, С. Ю. Пути улучшения диагностики, прогноза и хирургической тактики при остром панкреатите : специальность 14.00.27 «Хирургия» : автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Березкина Светлана Юрьевна / Саратовский государственный медицинский университет. – Саратов, 2006. – 18 с.: ил. – Библиогр. : 17–18 с. – Текст : непосредственный.
6. Болезни поджелудочной железы: национальное руководство / под ред. В. Т. Ивашкина, И. В. Маева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 704 с.
7. Бромберг, Б. Б. Агрегационная способность тромбоцитов у больных с острым панкреатитом / Б. Б. Бромберг, В. Ф. Киричук, А. А. Свирин //

Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 3. – С. 438–440.

8. Винник, Ю. С. Совершенствование дифференциальной диагностики и прогнозирования течения деструктивных форм острого панкреатита / Ю. С. Винник, С. В. Миллер, О. В. Теплякова // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. – № 5. – С. 23–27.

9. Владимиров, В. Г. Острый панкреатит (экспериментально-клинические исследования) / В. Г. Владимиров, В. И. Сергиенко – Москва : Медицина, 1986. – 240 с.

10. Власов, В. П. Новые прогностические критерии панкреонекроза / В. П. Власов, С. Б. Келейников, Л. А. Гуляева // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : материалы XVI междунар. конгресса хирургов-гепатологов. – Екатеринбург, 2009. – С. 62–63.

11. Возможности прогнозирования степени тяжести острого панкреатита в ранние сроки / С. В. Капралов, Д. Ю. Потапов, В. В. Масляков [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 41–45.

12. Возможность применения интегральной шкалы BISAP для прогнозирования развития тяжелого острого панкреатита // Медицинские исследования : [электронный ресурс]. – 2020. – URL: <https://medresearch.ru> (дата обращения: 15.11.2024). – Текст : электронный.

13. Ганджа, Н. С. Сравнительные функционально-лабораторные методы исследования в диагностике панкреонекроза / Н. С. Ганджа, Э. Х. Байчоров // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10. – С. 34–38.

14. Гельфанд, Б. Р. Коагулопатия при сепсисе и тяжелой травме: современные подходы к терапии / Б. Р. Гельфанд, Д. Н. Проценко, Е. Б. Гельфанд // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – № 3. – С. 15–23.

15. Гольцов, В. Р. Оценка тяжести состояния пациентов с острым панкреатитом при поступлении в стационар: шкала экспресс-оценки СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе / В. Р. Гольцов, А. Е. Демко, Д. Н. Попов // Скорая медицинская помощь. – 2024. – Т. 25, № 2. – С. 45–52.

16. Григорьев, Е. Г. Раннее прогнозирование тяжести острого панкреатита с использованием биомаркеров / Е. Г. Григорьев, Р. В. Петров, М. К. Сидорова // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 2. – С. 45–51.
17. Григорьев, П. Я. Гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. П. Я. Григорьева. – Москва : МИА, 2021. – 880 с.
18. Диагностическое и прогностическое значение НСТ-теста при различных формах острого панкреатита / М. А. Шевляева, Г. К. Карипиди, С. В. Авакимян [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 8. – С. 23–28.
19. Дунаевская, С. С. Полиморфизмы rs1800795 гена IL6 и rs5275 гена PTGS2: роль в развитии острого билиарного и алкогольно-алиментарного панкреатита / С. С. Дунаевская, Е. Ю. Сергеева, В. В. Деулина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2025. – № 10 (242). – С. 78–84.
20. Ельский, И. К. Использование нейросетевого моделирования для прогнозирования течения острого панкреатита / И. К. Ельский, А. А. Васильев, Н. Л. Смирнов // Медицина и здравоохранение. – 2021. – № 4. – С. 23–32.
21. Ермолов, А. С. Интенсивная терапия тяжелых форм острого панкреатита / А. С. Ермолов, П. А. Иванов. – Москва : МИА, 2022. – 288 с.
22. Загородских, Е. Б. Маркеры эндотелиальной дисфункции и их прогностическое значение при остром панкреатите тяжелого течения / Е. Б. Загородских, В. А. Черкасов, А. П. Щёктова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 8. – С. 45–50.
23. Зайцев, О. В. Возможности миниинвазивных вмешательств в лечении больных с инфицированным панкреонекрозом / О. В. Зайцев, В. Н. Екименко, С. А. Совцов // Медицинский альманах. – 2014. – № 5 (38). – С. 110–112.
24. Значение мелатонина и его рецепторов в патогенезе острого панкреатита / Д. Ю. Семенов, А. Г. Тоноян, И. А. Степнов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 12. – С. 34–40.
25. Изменение экспрессии CD184 и CD195 на различных субпопуляциях

моноцитов у больных острым панкреатитом при комплексном лечении с цитофлавином / А. А. Савченко, Д. Э. Здзитовецкий, Е. Н. Анисимова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2025. – Т. 28, № 3. – С. 659–666.

26. Иммунологическая оценка тяжести и прогноза острого панкреатита / А. С. Ермолов, Н. В. Боровкова, П. А. Иванов [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2005. – Т. 164, № 6. – С. 22–28.

27. Иммунологические и бактериологические показатели в прогнозе осложнений у больных панкреонекрозом, осложненных перитонитом / В. И. Никитенко, В. С. Тарасенко, В. К. Есипов [и др.] // Материалы IX Всероссийского съезда хирургов, 20-22 сент. 2000. – Волгоград, 2000. – С. 89.

28. Интегральная оценка тяжести острого панкреатита в прогнозе заболевания / И. С. Малков, В. Н. Коробков, Р. Ш. Шаймардинов [и др.] // Материалы IX Всероссийского съезда хирургов, 20-22 сент. 2000. – Волгоград, 2000. – С. 79.

29. Использование нейросетевых классификаторов в прогнозировании тяжести течения и вероятности летального исхода в зависимости от этиологии острого панкреатита / Е. М. Лобынцева, А. Л. Локтионов, А. И. Конопля [и др.] // Искусственный интеллект и принятие решений. – 2020. – № 2. – С. 45–56.

30. К вопросу о ранней диагностике и прогнозировании течения панкреонекроза / Ю. С. Винник, А. А. Савченко, С. В. Миллер [и др.]. // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2009. – № 8. – С. 45–49.

31. Кармазановский, Г. Г. Компьютерная томография поджелудочной железы / Г. Г. Кармазановский, Е. Б. Гузеева. – Москва : Видар, 2008. – 200 с.

32. Кислородзависимые механизмы микробицидной системы нейтрофилов в прогнозировании течения острого панкреатита / М. А. Шевляева, Г. К. Карипиди, С. В. Авакимян [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 45–52.

33. Козырев, М. А. Возможности искусственного интеллекта в прогнозировании течения острого панкреатита / М. А. Козырев, С. Н. Орлова, А. В. Васнецов // Вычислительные технологии. – 2023. – Т. 28, № 4. – С. 78–85.

34. Кормасов, Е. А. «Молниеносный» острый панкреатит: диагностика, прогнозирование, лечение / Е. А. Кормасов, М. Ю. Хорошилов // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 50–60.

35. Кузин, М. И. Хирургические аспекты острого панкреатита / М. И. Кузин, Э. Л. Гальперин. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2023. – 312 с.

36. Кузнецов, Н. А. Проблема прогнозирования тяжести клинического течения и исхода некротического панкреатита / Н. А. Кузнецов // Новые медицинские технологии. – 2004. – № 7. – С. 45–50.

37. Лапин, А. Ю. Хроматографические критерии оценки прогноза течения панкреонекроза / А. Ю. Лапин, А. Ц. Буткевич, В. Г. Истратов // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : материалы XIV междунар. конф. хирургов-гепатологов России и стран СНГ, 21 сент. 2007. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 204.

38. Лебедев, А. В. Генетические маркеры предрасположенности к развитию тяжелых форм острого панкреатита / А. В. Лебедев, К. Д. Фролов, И. И. Мельникова // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 34–40.

39. Лебедев, Н. В. Острый панкреатит: учебное пособие / Н. В. Лебедев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2025. – 48 с.

40. Лечение свищей желудочно-кишечного тракта у пациентов с панкреонекрозом : методические рекомендации / НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского, 2025. // НИИОЗММ : [сайт]. – URL: <https://niioz.ru/news/nii-skoroy-pomoshchi-imeni-n-v-sklifosovskogo-razrabotany-metodicheskie-rekomendatsii/> : (дата обращения: 11.03.2026). – Текст : электронный.

41. Лисиенко, В. М. Изменения показателя преломления сыворотки крови больных при остром панкреатите в динамике течения патологического процесса / В. М. Лисиенко, Ф. В. Галимзянов, Э. В. Микаелян // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : материалы XVI междунар. конгресса хирургов-гепатологов. – Екатеринбург, 2009. – С. 80–81.

42. Морозов С. В. Прогнозирование течения острого панкреатита /

С. В. Морозов, В. Т. Долгих, А. Б. Рейс // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 5. – С. 11–15.

43. Национальные клинические рекомендации «Острый панкреатит». Этапы создания / С. Ф. Багненко, А. Ю. Корольков, Д. Н. Попов, В. Р. Гольцов // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2026. – Т. 185, № 1. – С. 114–119.

44. Нестеренко, Ю. А. Трудности диагностики и лечения острого панкреатита: учебное пособие для врачей / Ю. А. Нестеренко, С. В. Михайлузов, Р. Ю. Тронин. – Москва : РУДН, 2015. – 88 с.

45. Новые возможности прогнозирования осложнений острого панкреатита и оценки эффективности лечения / В. А. Черкасов, А. П. Щёктова, С. Э. Латышева [и др.] // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 34–40.

46. Определение степени тяжести и прогноз течения острого панкреатита с помощью электронной и атомно-силовой микроскопии / Г. Н. Гуликян, Р. А. Пахомова, С. И. Петрушко [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2025. – № 4. – С. 26–35.

47. Оптимизация лечения инфицированного панкреонекроза / Б. С. Жакиев, А. А. Калиев, Н. К. Конакбаева, С. К. Сагынганов // Уральский медицинский журнал. – 2013. – Т. 109, № 4. – С. 112–115.

48. 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.

49. Основы эффективности антиоксидантной терапии при остром панкреатите (экспериментальное исследование) / А. П. Власов, А. Н. Митрошин, В. И. Никольский [и др.] // Медицинский альманах. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 14–18.

50. Острый панкреатит, диагностика и прогноз / В. А. Зурнаджьянц, Э. А. Кчибеков, М. А. Сердюков [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 34–38.

51. Патент 2485509 Российская Федерация, МПК G01N33/49. Способ прогнозирования течения острого деструктивного панкреатита :

№ 2011149167/15 : заявл. 01.12.2011 : опубл. 20.06.2013 / Е. Н. Смолина, О. В. Приданцева, О. В. Галкина [и др.] ; заявитель и патентообладатель СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 8 с.: ил.

52. Патогенетические основы прогнозирования острого панкреатита / А. П. Власов, И. В. Бардина, Э. И. Начкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 45–52.

53. Плеханов, А. Н. Иммунологические аспекты острого панкреатита / А. Н. Плеханов, Д. И. Решетников // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С. 14–19.

54. Подолужный, В. И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении / В. И. Подолужный // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2; № 4. – С. 62–71.

55. Применение экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита / А. В. Марухов, С. Е. Хорошилов, М. В. Захаров, [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 5. – С. 23–29.

56. Применения навигационных миниинвазивных вмешательств и возможность прогнозирования развития патологического процесса при некротическом панкреатите : тезисы XVI Съезда Российского общества хирургов. – 2025 // Российское общество хирургов : [сайт]. – URL: https://congress.surgeons.ru/tezis/tezis_roh25/ (дата обращения: 11.03.2026). – Текст : электронный.

57. Проблемы современной диагностики острого панкреатита (обзор) / В. О. Мальцев, А. А. Яшнов, О. Г. Коновалова [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. – 2024. – № 4-2. – С. 183–187.

58. Прогнозирование течения панкреонекроза с помощью компьютерного моделирования объема и характера поражения поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки / Е. А. Корымасов, М. Ю. Хорошилов, П. М. Зельтер [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2019. – № 5. – С. 34–41.

59. Пугаев, А. В. Острый панкреатит : монография / А. В. Пугаев, Е. Е. Ачкасов. – Москва : ИНФРА-М, 2025. – 263 с.
60. Пути повышения эффективности лечения больных панкреонекрозом / Э. Х. Байчоров, Н. С. Ганджа, Е. С. Герасимова [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. – 2023. – Т. 8; № 183. – С. 145–150.
61. Руденко, В. А. Возможности ультразвуковой диагностики в прогнозировании степени тяжести острого панкреатита / В. А. Руденко, Л. Н. Какаулина, И. В. Верзакова // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2022. – № 2. – С. 59–64.
62. Савельев, В. С. Антикоагулянтная терапия в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 8. – С. 4–10.
63. Савельев, В. С. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 2 т. / В. С. Савельев. – Т. 2. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 209–217.
64. Самгина, Т. А. Прогнозирование течения и исхода острого алкогольно-алиментарного панкреатита с учетом генетического статуса пациента по полиморфным локусам rs11546155 и rs6119534 гена GGT7 / Т. А. Самгина // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 12. – С. 45–52.
65. Саттаров, Ш. Я. Иммунологические нарушения при инфицированном панкреонекрозе: новые подходы в лечении / Ш. Я. Саттаров, З. Ш. Саттарова // Modern Science and Research. – 2025. – Т. 4, № 2. – С. 513–519.
66. Свистунов, Н. Н. О возможности прогнозирования исходов острого панкреатита с тяжелым течением / Н. Н. Свистунов, В. В. Ивлев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2018. – № 5. – С. 23–28.
67. Синдром системной воспалительной реакции при панкреатогенном сепсисе / Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 3. – С. 45–49.
68. Снитко, А. С. Ранняя прогностическая оценка тяжести острого панкреатита на основе комбинации клинико-лабораторных маркеров и

искусственного интеллекта / А. С. Снитко, В. Д. Лукьянов // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2025 : сб. материалов LXXIX Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, 07–24 апр. 2025 г. / под ред. С. П. Рубникова, М. Ю. Ревтовича. – Минск : БГМУ, 2025. – С. 2689–2693.

69. Сотниченко, Б. А. Возможность прогнозирования течения острого деструктивного панкреатита на основании динамики показателей цитокинового статуса / Б. А. Сотниченко, С. В. Салиенко // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : материалы XIV междунар. конф. хирургов-гепатологов России и стран СНГ, 21 сент. 2007 г. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 229.

70. Сравнительный анализ клинических рекомендаций (Китай, США, Европа). Трехсторонние стратегии лечения острого панкреатита: углубленный анализ сходств и различий руководств Китая, США и Европы // Китайская научно-популярная сеть (Китайское государственное издательство) : [Электронный ресурс]. – 2026. – URL: <https://cloud.kepuchina.cn/newSearch/imgText?id=7430756687981621248> (дата обращения: 11.03.2026). – Текст : электронный.

71. Стуликов, О. Э. Оптимизация интенсивной терапии деструктивных форм острого панкреатита на основе экстракорпоральной мембранной дезинтоксикации : специальность 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Стуликов Олег Эдуардович ; Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко. – Воронеж, 2014. – 24 с. : ил. – Библиогр.: с. 23–24. – Место защиты: Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко. – Текст : непосредственный.

72. Стяжкина, С. Н. Анализ частоты развития панкреонекроза и его осложнений / С. Н. Стяжкина, А. В. Леднева, А. Р. Закирова // Modern Science. – 2020. – № 12-2. – С. 276–279.

73. Телосложение как фактор риска развития тяжёлого панкреатита / Д. В. Старчихина, Ю. Г. Шапкин, Н. Ю. Стекольников [и др.] // Вестник

медицинского института «РЕАВИЗ». – 2021. – № 5. – С. 12–19.

74. Теплякова, О. В. Хемилюминесцентный анализ как инструмент ранней диагностики и прогнозирования течения панкреонекроза / О. В. Теплякова, Н. И. Цедрик // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : материалы XVI междунар. конгресса хирургов-гепатологов. – Екатеринбург, 2009. – С. 98–99.

75. Усовершенствованная тактика лечения больных деструктивными формами острого панкреатита / А. К. Ниязов, А. С. Бейшеналиев, Н. С. Осмонбекова, А. А. Ниязов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. – 2019. – № 1. – С. 109–116.

76. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов как ранний маркер инфекционного воспаления при остром панкреатите / Л. П. Пивоварова, О. Б. Аriskина, И. В. Осипова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2025. – Т. 28, № 3. – С. 651–658.

77. Хомутова, Е. Панкреонекроз: современный взгляд на проблему / Е. Хомутова // Волгоградский гастроэнтеролог. – 2025. – № 9. – С. 12–15.

78. Хрячков, В. В. Гнойный панкреатит и его осложнения (диагностика, лечение, прогнозирование) / В. В. Хрячков, С. А. Шуляк. – Ханты-Мансийск : Полиграфист, 1998. – 238 с.

79. Черданцев, Д. В. Лучевая диагностика панкреонекроза: современный взгляд (обзор литературы) / Д. В. Черданцев, И. Г. Носков, Е. Г. Тахтобин // Acta biomedica scientifica. – 2025. – Т. 10, № 4. – С. 201–213.

80. Черкасов, В. А. Биомаркеры в оценке тяжести острого панкреатита / В. А. Черкасов, А. П. Щёктова. – Екатеринбург : УрО РАН, 2021. – 176 с.

81. Чернов, В. Н. Значение прокальцитонинового теста при выборе тактики лечения больных с острым деструктивным панкреатитом / В. Н. Чернов, А. З. Алибеков, Б. М. Белик // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 670–672.

82. Шелест, П. В. Диагностика и прогнозирование инфицированного

панкреонекроза : специальность 14.00.2 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шелест Петр Викторович ; Иркутский государственный медицинский университет. – Иркутск, 2006. – 26 с. : ил. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

83. Этиология, патогенез и современные аспекты лечения острого панкреатита / А. М. Хаджибаев, М. Д. Уразметова, Ф. А. Хаджибаев, Б. Б. Шарахмедов // Евразийский вестник медицины. – 2025. – Т. 18, № 2. – С. 34–42.

84. A nomogram-based model for predicting infected pancreatic necrosis in moderately severe and severe acute pancreatitis / Z. Song, L. Wang, Y. Zhang [et al.] // Pancreatology. – 2025. – Vol. 25, № 3. – P. 412–421.

85. A novel NPR48-based model for early prediction of severe acute pancreatitis: development and multicenter validation in comparison with traditional clinical scores / K. Gu, L. Wang, Y. Zhang [et al.] // Journal of Inflammation Research. – 2025. – Vol. 18. – P. 14307–14324.

86. A study to assess the pancreatitis three-factor scoring system in comparison with computed tomography (CT) severity index scoring in predicting the severity of acute pancreatitis / A. Arora, P. Raghav, S. Sharma [et al.] // Cureus. – 2025. – Vol. 17, № 8. – P. 89188.

87. Acute necrotizing pancreatitis-advances and challenges in management for optimal clinical outcomes / I. Dumitrascu, N. O. Zarnescu, E. C. Zarnescu [et al.] // Medicina. – 2025. – Vol. 61, № 7. – P. 1186.

88. Acute pancreatitis / L. Boxhoorn, R. P. Voermans, S. A. Bouwense [et al.] // The Lancet. – 2024. – Vol. 403, № 10425. – P. 386–398.

89. Acute pancreatitis: bench to the bedside / S. J. Pandol, A. K. Saluja, C. W. Imrie [et al.] // Gastroenterology. – 2023. – Vol. 152, № 1. – P. 45–63.

90. Aggressive versus moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis: long-term outcomes of the WATERFALL trial / E. De-Madaira, M. G. Besselink, P. Maisonneuve [et al.] // Gut. – 2026. – Vol. 75, № 2. – P. 289–297.

91. AlphaMissense versus laboratory-based pathogenicity prediction of 13

novel missense CPA1 variants from pancreatitis cases / M. Sándor, I. Scheers, A. Masamune [et al.] // *Gut*. – 2025. – Vol. 74, № 4. – P. 678–680.

92. Approach to the diagnosis and management of infected pancreatic necrosis: a narrative review / S. K. Sahu, A. Choudhury, A. Goyal [et al.] // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17, № 4. – P. 83020.

93. Behavior of serum soluble interleukin-2 receptor, soluble CD8 and soluble CD4 in the early phases of acute pancreatitis / R. Pezzilli, P. Billi, L. Gullo [et al.] // *Digestion*. – 1994. – Vol. 55, № 2. – P. 268–273.

94. Calcium entry channels and their role in the pathogenesis of acute pancreatitis / D. Liao, Z. Li, Z. Sun [et al.] // *Cell Investigation*. – 2026. – Vol. 2, № 1. – P. 100050.

95. CD4+ T cells play an important role in acute experimental pancreatitis in mice / A. Demols, O. Le Moine, F. Desalle [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118, № 3. – P. 582–590.

96. De Beaux, A. Circulating endotoxin, tumour necrosis factor-alpha, and their natural antagonists in the pathophysiology of acute pancreatitis / A. De Beaux, K. Fearon // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 31, № 219. – P. 43–46.

97. Dellinger, R. P. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes // *Intensive Care Medicine*. – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 165–228.

98. Dervenis, C. Pancreatic disease: state of the art / C. Dervenis, C. Bassi. – Athens: Parisianos, 2022. – 318 p.

99. Effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on acute pancreatitis: a randomized controlled trial / Y. Pan, X. Chen, M. Li [et al.] // *ICHGCP* : [website]. – 2025. – URL: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT06998784> (date of access: 11.03.2026). – Text : electronic.

100. Endoscopic step-up approach for walled-off necrosis after acute pancreatitis / S. Mukai, A. Sofuni, T. Tsuchiya [et al.] // *DEN Open*. – 2026. – Vol. 6, № 1. – P. 70188.

101. Evaluation of scoring systems and hematological parameters in the severity stratification of early-phase acute pancreatitis / P. N. Shi, Z. Z. Song, X. N. He, J. M. Hong // *World Journal of Gastroenterology*. – 2025. – Vol. 31, № 15. – P. 105236.

102. Garg, P. K. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis / P. K. Garg, V. P. Singh // *Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 156, № 4. – P. 897–911.

103. Husnjak, K. Ubiquitin-binding proteins: decoders of ubiquitin-mediated cellular functions / K. Husnjak, I. Dikic // *Annual Review of Biochemistry*. – 2012. – Vol. 81, № 1. – P. 291–322.

104. Immunologic and genetic biomarkers in acute pancreatitis / M. Younesi, M. Samare-Najaf, M. K. Azadbakht [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2026. – Vol. 578. – P. 120555.

105. Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis / C. McKay, G. Gallagher, B. Brooks [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 1996. – Vol. 83, № 7. – P. 919–923.

106. Interleukin-6 is a useful marker for early prediction of the severity of acute pancreatitis / T. Inagaki, M. Hoshino, T. Hayakawa [et al.] // *Pancreas*. – 1997. – Vol. 14, № 1. – P. 1–8.

107. International association of pancreatology revised guidelines on acute pancreatitis 2025: supported and endorsed by the American Pancreatic Association, European Pancreatic Club, Indian Pancreas Club, and Japan Pancreas Society / IAP/APA/EPC/IPC/JPS Working Group // *Pancreatology*. – 2025. – Vol. 25, № 6. – P. 770–814.

108. Lee, P. J. New insights into acute pancreatitis / P. J. Lee, G. I. Papachristou // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2022. – Vol. 19, № 8. – P. 479–496.

109. LRG1 inhibition promotes acute pancreatitis recovery by inducing cholecystokinin Type 1 receptor expression via Akt / S. T. Lim, X. Zhao, S. Liu [et al.] // *Theranostics*. – 2025. – Vol. 15, № 10. – P. 4247–4269.

110. Mederos, M. A. Acute pancreatitis: a review / M. A. Mederos,

H. A. Reber, M. D. Girgis // JAMA. – 2024. – Vol. 331, № 5. – P. 406–417.

111. Neutrophil extracellular traps prime the ZBP1-cGAS sensor complex, triggering necroptosis and inflammatory injury in acute pancreatitis / H. Zhang, Z. Wang, J. Lu [et al.] // International Journal of Biological Sciences. – 2026. – Vol. 22, № 5. – P. 2398–2417.

112. NMI as a novel pro-inflammatory driver in acute pancreatitis via pi3k-akt mediated macrophage activation / Y. Zhao, X. Liu, H. Chen [et al.] // Inflammation. – 2026. – Vol. 49, № 1. – P. 54.

113. Pancreatitis unveiled: linking pathogenesis, organ failure, and emerging predictive biomarkers / P. K. Anbazhagan, S. Kandasamy, V. Rajendran [et al.] // Cureus. – 2025. – Vol. 17, № 12. – P. 98838.

114. Petrov, M. S. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis / M. S. Petrov, D. Yadav // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2023. – Vol. 20, № 2. – P. 123–136.

115. Predictive value of serum HMGB1, NF- κ B, and IL-17 gene expression in acute pancreatitis outcomes / M. Pantelić, I. Jovanović, M. Spasic [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2025. – Vol. 15, № 17. – P. 2160.

116. Reduction in circulating levels of CD4-positive lymphocytes in acute pancreatitis: relationship to endotoxin, interleukin 6 and disease severity / P. Curley, M. McMahon, F. Lancaster [et al.] // British Journal of Surgery. – 1993. – Vol. 80, № 10. – P. 1312–1315.

117. Revised clinical practice guideline of Korean Pancreatobiliary Association for acute pancreatitis: treatment of local complication and necrotizing pancreatitis // Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract. – 2025. – Vol. 30, № 3. – P. 112–125.

118. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A / J. Viedma, M. Perez-Mateo, J. Dominguez [et al.] // Gut. – 1992. – Vol. 33, № 9. – P. 1264–1267.

119. Serum biomarkers for early severity stratification in acute pancreatitis: a narrative review / A. Baltabayeva, K. Shakeev, D. Klyuyev, A. Ogizbayeva // Georgian Medical News. – 2025. – № 367. – P. 153–159.

120. Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis / C.-C. Chen, S.-S. Wang, R.-H. Lu [et al.] // *Gut*. – 1999. – Vol. 45, № 6. – P. 895–899.
121. Serum REG1A protein is a biomarker for diagnosis and progression prediction of pancreatitis / W. Liu, X. Wang, L. Zhang [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2026. – Vol. 26, № 1. – P. 3.
122. Swaroop, V. S. The pancreas: an integrated textbook / V. S. Swaroop, S. T. Chari. – Hoboken: Wiley-Blackwell, 2023. – 645 p.
123. Tenner, S. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt // *American Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 108, № 9. – P. 1400–1415.
124. The multidisciplinary approach to acute necrotizing pancreatitis / D. Ben-Ami Shor, E. Ritter, O. Shibolet [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 14, № 9. – P. 2904.
125. The predictive value of liver/spleen CT value, BISAP score combined with serum sPD-L1 for hyperlipidemic acute pancreatitis / T. Liu, Y. Zhang, L. Wang [et al.] // *International Journal of General Medicine*. – 2025. – Vol. 18. – P. 6245–6254.
126. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial / N. J. Schepers, N. D. L. Hallensleben, M. G. Besselink [et al.] // *The Lancet*. – 2024. – Vol. 395, № 10222. – P. 328–337.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн и структура исследования.	С. 47
2.	Рисунок 2 – Уровень параметра Cs в исследуемых группах (медиана, межквартильный размах).	С. 56
3.	Рисунок 3 – Уровень параметра Vi в исследуемых группах (медиана, межквартильный размах)	С. 59
4.	Рисунок 4 – Уровень параметра Vst в исследуемых группах (медиана, межквартильный размах)	С. 64
5.	Рисунок 5 – Уровень параметра Tsp в исследуемых группах (медиана, межквартильный размах)	С. 68
6.	Рисунок 6 – Алгоритм антикоагулянтной терапии у пациентов с острым панкреатитом на основании параметров тромбодинамики	С. 105
7.	Таблица 1 – Критерии распределения пациентов по группам тяжести острого панкреатита (в день поступления)	С. 48
8.	Таблица 2 – Характеристика групп объектов исследования, (Me [25p; 75p])	С. 51
9.	Таблица 3 – Сравнительная характеристика параметра Cs в 1-е сутки заболевания.	С. 55
10.	Таблица 4 – Попарные сравнения Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнер (DSCF)	С. 55
11.	Таблица 5 – Сравнительная характеристика параметра Cs на 3-и сутки заболевания.	С. 57
12.	Таблица 6 – Попарные сравнения Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнер (DSCF)	С. 57
13.	Таблица 7 – Сравнительная характеристика параметра Vi на 1-е сутки заболевания в исследуемых группах.	С. 58
14.	Таблица 8 – Попарные сравнения Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнер (DSCF)	С. 59
15.	Таблица 9 – Сравнительная характеристика параметра Vi	

	на 3-и сутки заболевания в исследуемых группах.	C. 61
16.	Таблица 10 – Попарные сравнения Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнер (DSCF)	C. 61
17.	Таблица 11 – Сравнительная характеристика параметра V_{st} на 1-е сутки заболевания в исследуемых группах.	C. 63
18.	Таблица 12 – Попарные сравнения Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнер (DSCF)	C. 63
19.	Таблица 13 – Сравнительная характеристика параметра V_{st} на 3-и сутки заболевания в исследуемых группах.	C. 65
20.	Таблица 14 – Попарные сравнения Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнер (DSCF)	C. 66
21.	Таблица 15 – Сравнительная характеристика параметра T_{sp} на 1-е сутки заболевания в исследуемых группах.	C. 67
22.	Таблица 16 – Попарные сравнения Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнер (DSCF)	C. 67
23.	Таблица 17 – Сравнительная характеристика параметра T_{sp} на 3-и сутки заболевания в исследуемых группах.	C. 70
24.	Таблица 18 – Попарные сравнения Двасс – Стил – Кричлоу – Флигнер (DSCF)	C. 70
25.	Таблица 19 – Показатели теста генерации тромбина у больных разной степени тяжести острого панкреатита.	C. 74
26.	Таблица 20 – Показатели коагулограммы у больных разной степени тяжести острого панкреатита.	C. 77
27.	Таблица 21 – Показатели коагулограммы.	C. 79
28.	Таблица 22 – Влияние терапии НМГ на параметры тромбодинамики при тяжёлой степени острого панкреатита.	C. 80
29.	Таблица 23 – Алгоритм антикоагулянтной терапии у пациентов с лёгкой степенью острого панкреатита.	C. 83
30.	Таблица 24 – Алгоритм антикоагулянтной терапии у пациентов со средней степенью тяжести острого панкреатита.	C. 83

31.	Таблица 25 – Алгоритм антикоагулянтной терапии у пациентов с тяжёлой степенью острого панкреатита.	С. 84
32.	Таблица 26 – Особые категории пациентов.	С. 84
33.	Таблица 27 – Коррекция дозы при положительной клинической динамике (тяжёлая степень)	С. 85
34.	Таблица 28 – Показатель стационарной скорости сгустка (V_{st}) у больных с острым панкреатитом.	С. 89
35.	Таблица 29 – Коэффициенты модели и их статистическая значимость.	С. 90
36.	Таблица 30 – Операционные характеристики модели.	С. 91
37.	Таблица 31 – Сравнение AUC, чувствительности, специфичности прогностических моделей для неблагоприятного течения острого панкреатита.	С. 93
38.	Таблица 32 – Независимые предикторы неблагоприятного течения (многофакторный анализ)	С. 94
39.	Таблица 33 – Сравнение прогностической точности в зависимости от степени тяжести.	С. 94
40.	Таблица 34 – Интерпретация результатов прогностической модели и тактика ведения пациентов с острым панкреатитом.	С. 95
41.	Таблица 35 – Сравнительная характеристика оперативной активности в группах пациентов с тяжёлым ОП.	С. 96