

МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Колосович І.В. <https://orcid.org/0000-0002-2031-4897>

Бистрицька М.А. <https://orcid.org/0000-0001-7755-1247>

Ганоль І.В. <https://orcid.org/0000-0002-3470-2102>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

ganoli@ukr.net

Актуальність. Особливістю гострого панкреатиту є високий ризик розвитку ускладнень (виникають у 50% пацієнтів), летальність при яких сягає 15%, а при тяжкому перебігу варіюється в межах 40-70%. Доведено, що своєчасне встановлення тяжкості захворювання, вибір відповідної лікувальної тактики, рання діагностика ускладнень та їх профілактика значно покращують результати лікування.

Ціль: розробити сучасну математичну модель прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту з урахуванням показників кальцій-фосфорного метаболізму, гемокоагуляційних чинників та даних серологічного обстеження на *Helicobacter pylori*.

Матеріали та методи. Дослідження базувалось на результатах обстеження 280 хворих на гострий панкреатит, які були розділені на дві групи: основна група (n=187) – пацієнти з тяжким перебігом та група порівняння (n=93) – пацієнти з легким та середньої тяжкості перебігом захворювання. Для розробки математичної моделі проводився аналіз та порівняння наступних показників: тривалість захворювання до госпіталізації в стаціонар, індекс маси тіла, вміст лейкоцитів, С-реактивного білка, глюкози крові, прокальцитоніну, інтерлейкіну-6, імуноглобуліну М до *Helicobacter pylori*, тромбін-антитромбін III комплексу, активність тканинного активатора плазміногену, кальцій сироватки крові, альбумін корегований кальцій, вітамін D.

Результати. На основі отриманих результатів нами було розроблено математичну модель прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту та виявлена кореляційна залежність між розрахованими балами (згідно з математичною моделлю) та шкалою APACHE II (тяжкий перебіг 8 балів та більше). Покрокове створення моделі методом множинного регресійного аналізу з поступовим зменшенням кількості показників з 12 до 8 та до 6 дозволили нам запропонувати математичну модель, яка має високу точність для прогнозування тяжкого перебігу гострого панкреатиту ($R=0,82$; $R^2=0,66$; $p<0,0001$). Отримані дані демонструють залежність фактора «тяжкий перебіг» від вмісту вітаміну D, імуноглобуліну М до *Helicobacter pylori* та активності тканинного активатора плазміногену та обґрунтовують необхідність їх раннього визначення у хворих на гострий панкреатит. Отже розроблена математична модель є високоінформативною та може бути використана в лікувальній практиці для раннього прогнозування тяжкого перебігу гострого панкреатиту.

Висновки. Доведена залежність фактора «тяжкий перебіг» у хворих на гострий панкреатит від вмісту вітаміну D, імуноглобуліну М до *Helicobacter pylori* та активності тканинного активатора плазміногену і обґрунтована необхідність їх визначення у ранньому періоді захворювання. Методом множинного регресійного аналізу розроблено математичну модель, яка має високу точність для прогнозування тяжкого перебігу гострого панкреатиту ($R=0,82$; $R^2=0,66$; $p<0,0001$).

Ключові слова: гострий панкреатит, математична модель, прогнозування перебігу, ускладнення.

Актуальність. Гострий панкреатит (ГП) – розповсюджене захворювання, що складає 5-10% ургентної патології органів черевної порожнини [1]. Особливістю захворювання є високий ризик розвитку ускладнень (виникають у 50% пацієнтів), летальність при яких сягає 15%, а при тяжкому перебігу ГП в межах 40-70% [2]. Доведено, що своєчасне встановлення тяжкості захворювання, вибір відповідної лі-

кувальної тактики, рання діагностика ускладнень та їх профілактика значно покращують результати лікування. В зв'язку з цим запропоновано досить багато клінічних прогностичних маркерів несприятливого перебігу ГП. Так вік пацієнта та виникнення поліорганної недостатності в ранньому періоді захворювання є факторами які впливають на летальність. Факторами ризику виникнення ГП з тяжким

перебігом захворювання є ожиріння, рівень С-реактивного білка сироватки крові в перші дві доби від моменту госпіталізації >150 мг/л [3]. Факторами, що підвищують ризик виникнення гострого некротичного панкреатиту є ознаки гемоконцентрації, а саме гематокрит $\geq 47\%$, що не знижується протягом 24 год [4], але чутливість та специфічність даних показників не є високою [5]. Також широко застосовуються різні системи оцінки стану пацієнтів з визначенням ступеня тяжкості захворювання, серед яких найбільш поширеними є шкала APACHE II та Ranson [6]. Чутливість даних шкал при прогнозуванні розвитку тяжкого гострого панкреатиту складає 70,4% і 88,6% відповідно, а специфічність – 92,6% і 91,4% [7]. Однак наведені шкали досить складні та громіздкі у використанні в клінічній практиці.

Таким чином, незважаючи на прогрес сучасної хірургічної науки, проблема ранньої діагностики ускладнень та прогнозування перебігу ГП залишається остаточно не вирішеною і потребує подальшої розробки та пошуку нових діагностичних маркерів з урахуванням різноманітних патогенетичних чинників даного захворювання.

Ціль: розробити сучасну математичну модель прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту з урахуванням показників кальцій-фосфорного метаболізму, гемокоагу-

ляційних чинників та даних серологічного обстеження на *Helicobacter pylori*.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження базувалось на результатах обстеження 280 хворих на ГП, що лікувались в клініці кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в період з 2016 по 2023 рр., було виконано відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри в зазначений період. Усі пацієнти підписали Інформовану згоду на участь у даному дослідженні. Хворі були розділені на дві групи: основна група ($n=187$) – пацієнти з тяжким перебігом захворювання та група порівняння ($n=93$) – пацієнти з легким та середньої тяжкості перебігом ГП. Прогнозування тяжкості перебігу захворювання проводили за допомогою шкали APACHE II (тяжкий перебіг 8 балів та більше) [8]. Пацієнти двох груп достовірно не відрізнялись за віком та статтю ($p>0,05$) (табл. 1).

Комплексне обстеження пацієнтів з ГП здійснювали відповідно до настанови Державного експертного центру МОЗ України (“Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах”, під ред. М.П. Комаров та ін., 2016 р.). Додатково проводили серологічне обстеження з метою визначення вмісту імуноглобуліну

Таблиця 1

Порівняльна характеристика хворих в досліджуваних групах

Демографічні показники	Основна група ($n=187$)	Група порівняння ($n=93$)	p^*
Вік (роки)	51,4 $\pm$ 7,1	49,6 $\pm$ 9,7	0,07
Стать			
чоловіча	116 (62%)	47 (50,5%)	0,06
жіноча	71 (38%)	46 (49,5%)	0,06
Етіологічні фактори			
алкогольний	123 (65,8%)	22 (23,7%)	$<0,0001$
біліарний	48 (25,7%)	52 (55,9%)	$<0,0001$
травматичний	–	5 (5,4%)	
ідіопатичний	16 (8,6%)	14 (15,1%)	0,09

Примітка: * – відмінності показників між групами визначали із застосуванням t-критерію у разі лінійних показників та за допомогою χ^2 -тесту у разі категорійних.

М до *Helicobacter pylori* (НР), спеціальні дослідження по оцінці стану коагуляційної системи (визначали активність тканинного активатора плазміногену (ТАП), активність інгібітора активатора плазміногену типу І (ПАІ-1) та вміст понаднормованого тромбін-антитромбін ІІІ комплексу (ТАТ) в плазмі крові), дослідження вмісту вітаміну D та кальцію сироватки крові. Для розробки математичної моделі проводився аналіз та порівняння наступних показників: тривалість захворювання до госпіталізації в стаціонар, індекс маси тіла, вміст лейкоцитів, С-реактивного білка, глюкози крові, прокальцитоніну, інтерлейкіну-6, імуноглобуліну М до НР, ТАТ, активність ТАП, кальцій сироватки крові, альбумін корегований кальцій, вітамін D.

Статистичний аналіз виконували із застосуванням програм Statistica 12 (Serial Number: STA999K347150-W). Нормальність розподілу даних визначали за допомогою тесту Ша-

піро-Віллка. Для статистичного опрацювання отриманих результатів застосовували t-критерій, кореляційний аналіз Пірсона та метод множинної регресії. Результати представлені як середні значення та їх стандартне відхилення ($M \pm SD$). Відмінності між показниками вважали достовірними при $p < 0,05$. Модель прогнозування тяжкості перебігу ГП розроблено із застосуванням методу множинної регресії. Для якісної оцінки моделі розраховували коефіцієнт множинної кореляції R і детермінації R^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початковому етапі розробки математичної моделі прогнозування тяжкого перебігу ГП був проведений розрахунок середніх величин досліджуваних показників та їх порівняльний аналіз (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльний аналіз показників в досліджуваних групах

Показник	Основна група (n=187)	Група порівняння (n=93)	p*
ТЗГ, год	33,3 $\pm$ 17,5	19,1 $\pm$ 9,6	<0,0001
ІМТ, кг/м ²	27,8 $\pm$ 4,5	23,2 $\pm$ 2,9	<0,0001
WBC, $\times 10^9$ /л	11,5 $\pm$ 1,7	8,5 $\pm$ 1,8	<0,0001
РСТ, нг/мл	0,82 $\pm$ 0,8	0,21 $\pm$ 0,3	<0,0001
IgM-НР, МО/мл	0,51 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,4	0,82
Активність ТАП, МО/мл	2,3 $\pm$ 2,2	1,9 $\pm$ 0,8	0,14
Вміст ТАТ, нг/мл	5,9 $\pm$ 4,8	2,7 $\pm$ 2,3	<0,0001
СРБ, мг/мл	139,7 $\pm$ 44,3	55,9 $\pm$ 27,5	<0,0001
ІЛ-6, пг/мл	270 $\pm$ 164,8	68,9 $\pm$ 112,6	<0,0001
Гл, ммоль/л	8,4 $\pm$ 2,1	5,9 $\pm$ 1,2	<0,0001
Са, ммоль/л	2,1 $\pm$ 0,3	2,4 $\pm$ 0,1	<0,0001
АлСа, ммоль/л	2,3 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,1	0,0005
Віт D, нг/мл	12,3 $\pm$ 5,3	26,6 $\pm$ 7,9	<0,0001

Примітки: результати представлені у вигляді $M \pm SD$. Відмінності показників між групами визначали із застосуванням t-критерію. Тут та в табл. 3, 4, 5, 6: ТЗГ – тривалість захворювання до госпіталізації; ІМТ – індекс маси тіла; WBC – лейкоцити крові; РСТ – прокальцитонін; IgM-НР – імуноглобулін М до *Helicobacter pylori*; ТАП – тканинний активатор плазміногену; ТАТ – тромбін-антитромбін ІІІ комплекс; СРБ – С-реактивний білок; ІЛ-6 – Інтерлейкін-6; Гл – глюкоза крові; Са – кальцій загальний сироватки крові; АлСа – альбумін-скорегований кальцій сироватки крові; Віт D – вітамін D сироватки крові.

Згідно отриманих результатів було виявлено достовірну різницю усіх показників в досліджуваних групах за виключенням активності ТАП та вмісту імуноглобуліну М до НР ($p > 0,05$).

На наступному етапі визначали наявність лінійного корелятивного зв'язку між показниками та тяжкістю панкреатиту за шкалою АРАСНЕ II.

Всі показники мали вірогідний лінійний зв'язок. На наступному етапі методом множинного регресійного аналізу побудовано модель визначення тяжкості перебігу гострого панкреатиту (табл. 4).

Було виявлено вірогідний вплив фактора «тяжкий перебіг» на всі показники за виключенням тривалості захворювання до госпіталізації в стаціонар, вмісту прокальцитоніну, тромбін-антитромбін III комплексу. За отриманим результатом застосування методу множинної регресії отримали формулу прогнозування тяжкого перебігу ГП:

$$X = 0,09 \times \text{ІМТ} - 0,006 \times \text{ТЗГ} + 0,22 \times \text{WBC} - 1,86 \times \text{ІгМ-НР} + 0,41 \times \text{ТАП} - 0,33 \times \text{РСТ} - 0,03 \times \text{ТАТ} - 5,85 \times \text{Са} + 0,01 \times \text{СРБ} - 0,12 \times \text{ВітD} + 0,36 \times \text{Гл} + 6,74 \times \text{АлСа} - 1,87,$$

де X – тяжкий перебіг ГП (8 балів та більше аналогічно до шкали АРАСНЕ II); ІМТ – індекс маси тіла, $\text{кг}/\text{м}^2$; ТЗГ – тривалість захворювання до госпіталізації, год; WBC – лейкоцити крові, $\times 10^9/\text{л}$; ІгМ-НР – імуноглобулін М до *Helicobacter pylori*, МО/мл; ТАП – активність тканинного активатора плазміногену, МО/мл; РСТ – прокальцитонін, нг/мл; ТАТ – тромбін-антитромбін III комплекс, нг/мл; СРБ – С-реактивний білок, мг/мл; Гл – глюкоза крові, ммоль/л; Са – кальцій загальний сироватки крові, ммоль/л; АлСа – альбумін-скорегований кальцій сироватки крові, ммоль/л; Віт D – вітамін D сироватки крові, нг/мл.

Таблиця 3

Корелятивний зв'язок між досліджуваними показниками та тяжкістю захворювання за шкалою АРАСНЕ II

Показники	r	p
Вік (роки)	0,2147	0,0001
ТЗГ, год	0,3245	0,0001
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	0,5484	0,001
ІгМ-НР, МО/мл	0,1363	0,023
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	0,5482	0,001
РСТ, нг/мл	0,4473	0,0001
Активність ТАП, МО/мл	0,2506	0,0001
Вміст ТАТ, нг/мл	0,3325	0,0001
СРБ, мг/мл	0,6541	0,001
ІЛ-6, пг/мл	0,5659	0,001
Гл, ммоль/л	0,5493	0,001
Са, ммоль/л	-0,5137	0,001
АлСа, ммоль/л	-0,2927	0,0001
Віт D, нг/мл	-0,7224	0,001

Примітка: кореляційний зв'язок визначали із застосуванням кореляції Пірсона.

Таблиця 4

Результати розрахунку рівняння множинної регресії в програмі Statistica 12 для залежної змінної «тяжкий перебіг» (модель 1)

Показники	b*	SE of b*	b	SE of b	t (263)	p
Вільний член			-1,87	3,79	-0,49	0,048
ТЗГ, год	-0,02	0,04	-0,006	0,009	-0,58	0,56
ІМТ, кг/м ²	0,09	0,05	0,09	0,05	1,95	0,05
IgM-HP, МО/мл	-0,14	0,05	-1,86	0,67	-2,77	0,005
WBC, ×10 ⁹ /л	0,09	0,04	0,22	0,09	2,19	0,02
PCT, нг/мл	-0,05	0,07	-0,33	0,45	-0,73	0,46
Активність ТАП, МО/мл	0,16	0,04	0,41	0,11	3,92	0,0001
Вміст ТАТ, нг/мл	-0,02	0,04	-0,03	0,05	-0,54	0,59
СРБ, мг/мл	0,14	0,05	0,01	0,005	2,81	0,005
Гл, ммоль/л	0,16	0,04	0,36	0,09	3,68	0,0003
Ca, ммоль/л	-0,29	0,11	-5,85	2,15	-2,73	0,0007
АлСа, ммоль/л	0,23	0,09	6,74	2,72	2,48	0,01
Віт D, нг/мл	-0,23	0,05	-0,12	0,03	-4,15	0,0001
Примітки: тут і в табл.5, 6: b* – стандартизований коефіцієнт регресії; SE of b* – стандартизована похибка коефіцієнта; b – коефіцієнт регресії; SE of b – стандартна похибка оцінки; t – критерій Стюдента; p – оцінка значущості моделі.						

Коефіцієнт кореляції показників з математичною моделлю 1 (R) склав 0,85; коефіцієнт детермінації моделі (R²) – 0,72; скоригований показник R² (із урахуванням кількості предикторів у моделі) – 0,69; критерій Фішера F (16,263) – 41,6; значущість моделі висока (p<0,0001) зі стандартною похибкою (SE) 2,7. Коефіцієнт множинної кореляції (R) предикторів із залежним показником «тяжкий перебіг» 0,85 показує високий кореляційний зв'язок між ними, при цьому коефіцієнт детермінації моделі (R²=0,72) вказує, що 72% дисперсії показника «тяжкий перебіг» можна пояснити за допомогою предикторів, які увійшли в модель, що дозволяє з точністю 72% визначити тяжкий перебіг ГП. Скоригований R² є більш точним для оцінки адекватності моделі та складає 0,69. Критерій Фішера F (16,263)=41,6 (p<0,0001), що свідчить про високу значимість моделі. На рис. 1 представлено кореляційну залежність між розрахованими балами (згідно з математичною моделлю) та шкалою АРАСНЕ II (тяжкий перебіг 8 балів та більше).

Для зменшення кількості предикторів при прогнозуванні тяжкого перебігу ГП було проведено покрокове виключення малоінформативних змінних. Так для отримання математичної моделі 2 з 12 предикторів було виключено 4 та проведено розрахунок рівняння множинної регресії для 8 предикторів (табл. 5).

За отриманим результатом застосування методу множинної регресії отримали наступну формулу (формула 2) прогнозування тяжкого перебігу ГП:

$$X = 0,29 \times WBC - 0,84 \times IgM - HP + 0,36 \times ТАП - 7,66 \times Ca + 0,02 \times СРБ - 0,17 \times Віт D + 0,35 \times Гл + 8,07 \times АлСа + 2,25,$$

де X – тяжкий перебіг ГП (8 балів та більше аналогічно до шкали АРАСНЕ II); WBC – лейкоцити крові, ×10⁹/л; IgM-HP – імуноглобулін М до *Helicobacter pylori*, МО/мл; ТАП – активність тканинного активатора плазміногену, МО/мл; СРБ – С-реактивний білок, мг/мл; Гл

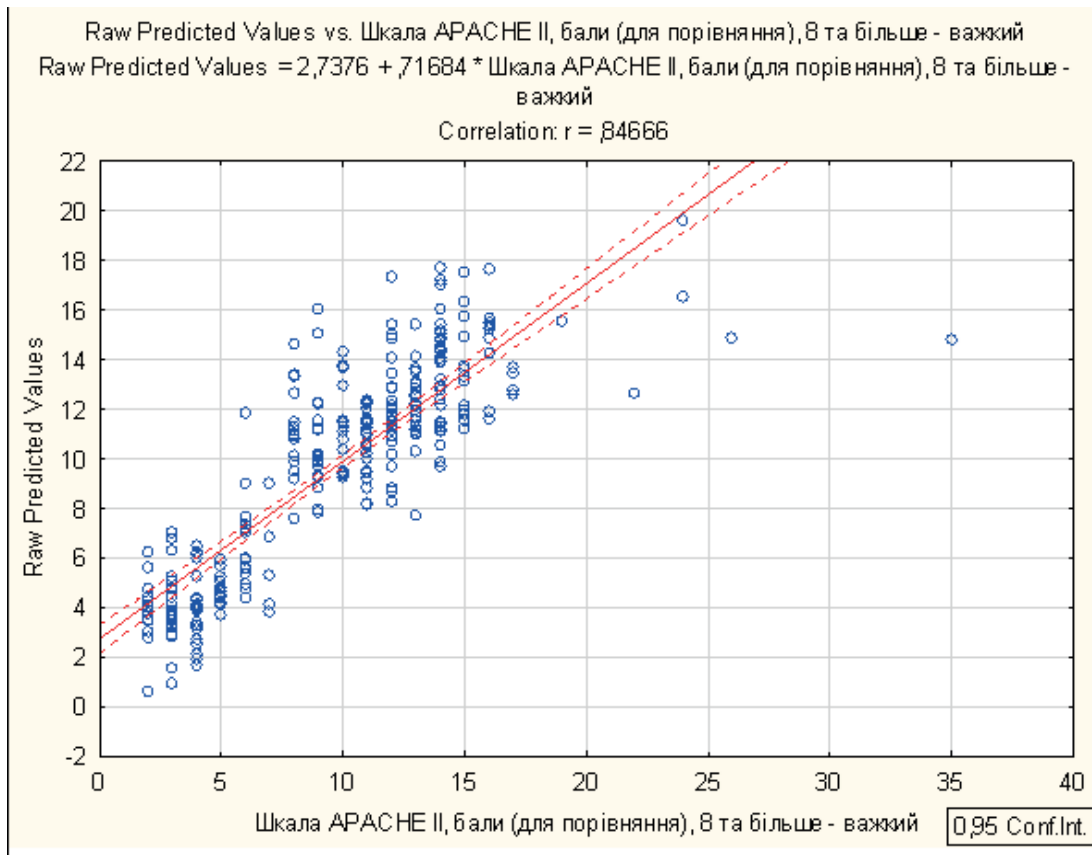


Рис. 1. Кореляція між розрахованими балами згідно з математичною моделлю 1 та шкалою АРАСНЕ II

Таблиця 5

Результати розрахунку рівняння множинної регресії з виключенням малоінформативних показників в програмі Statistica 12 для залежної змінної «тяжкий перебіг» (модель 2)

Показники	b*	SE of b*	b	SE of b	t (271)	p
Вільний член			2,25	3,26	0,69	0,049
IgM-HP, МО/мл	-0,06	0,04	-0,84	0,49	-1,69	0,09
WBC, $\times 10^9$ /л	0,13	0,04	0,29	0,09	3,11	0,002
Активність ТАП, МО/мл	0,14	0,04	0,36	0,09	3,88	0,0001
СРБ, мг/мл	0,25	0,05	0,02	0,004	5,31	0,0001
Гл, ммоль/л	0,15	0,04	0,35	0,09	3,71	0,0003
Са, ммоль/л	-0,38	0,11	-7,66	2,12	-3,61	0,0004
АлСа, ммоль/л	0,28	0,09	8,07	2,69	2,99	0,003
Віт D, нг/мл	-0,31	0,05	-0,17	0,03	-5,9	0,0001

– глюкоза крові, ммоль/л; Са – кальцій загальний сироватки крові, ммоль/л; АлСа – альбумін-скорегований кальцій сироватки крові, ммоль/л; Віт D – вітамін D сироватки крові, нг/мл.

Коефіцієнт кореляції показників з моделлю 2 (R) становив 0,83; коефіцієнт детермінації моделі (R²) – 0,69; скоригований показник R² – 0,68; критерій Фішера F (8,27) – 74,13; значущість моделі висока (p<0,0001) зі стандартною

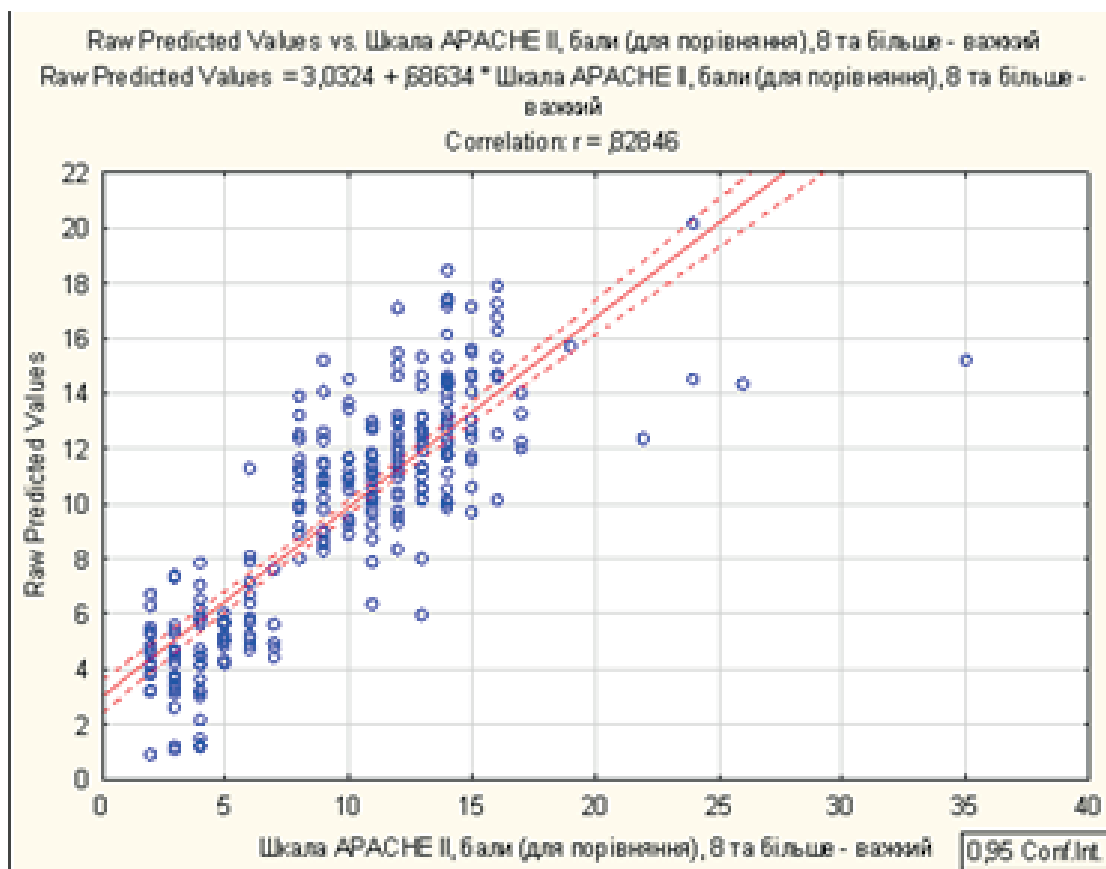


Рис. 2. Кореляція між розрахованими балами згідно з математичною моделлю 2 та шкалою APACHE II

похибкою (SE) 2,8. Кореляційну залежність між розрахованими балами (згідно з математичною моделлю 2) та шкалою APACHE II (тяжкий перебіг 8 балів та більше) представлена на рис. 2.

Далі було прийнято рішення оптимізації математичної моделі шляхом максимального зменшення кількості показників без втрати точності останньої (були виключені показники імуноглобуліну М до НР та активності ТАП). Проведено розрахунок рівняння множинної регресії для прогнозування тяжкого перебігу ГП, що включало 6 предикторів. Зазначені дані представлені в табл. 6.

За отриманим результатом застосування методу множинної регресії отримали наступну формулу (формула 3) прогнозування тяжкого перебігу ГП:

$$X = 0,31 \times \text{WBC} - 8,97 \times \text{Ca} + 0,02 \times \text{СРБ} - 0,17 \times \text{VitD} + 0,37 \times \text{Гл} + 9,82 \times \text{АлСа} + 1,3,$$

де X – тяжкий перебіг ГП (8 балів та більше аналогічно до шкали APACHE II); WBC – лейкоцити крові, $\times 10^9/\text{л}$; СРБ – С-реактивний білок, мг/мл; Гл – глюкоза крові, ммоль/л; Са – кальцій загальний сироватки крові, ммоль/л; АлСа – альбумін-скорегований кальцій сироватки крові, ммоль/л; Віт D – вітамін D сироватки крові, нг/мл.

Коефіцієнт кореляції показників з моделлю 3 (R) становив 0,82; коефіцієнт детермінації моделі (R²) – 0,66; скоригований показник R² – 0,66; критерій Фішера F (6,27) – 90,27; значущість моделі висока (p<0,0001) зі стандартною похибкою (SE) 2,9. Кореляційну залежність між розрахованими балами (згідно з математичною моделлю 3) та шкалою APACHE II (тяжкий перебіг 8 балів та більше) представлена на рис. 3.

Згідно отриманих даних встановлено, що дисперсія точок навколо лінії регресії невелика, коефіцієнт множинної кореляції предикторів із залежним фактором «тяжкий перебіг»

Таблиця 6

Результати розрахунку рівняння множинної регресії в програмі Statistica 12 для залежної змінної «тяжкий перебіг» (модель 3)

Показники	b*	SE of b*	b	SE of b	t (273)	p
Вільний член			1,3	3,05	0,43	0,043
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	0,14	0,04	0,31	0,09	3,24	0,001
СРБ, мг/мл	0,22	0,05	0,02	0,004	4,63	0,0001
Гл, ммоль/л	0,16	0,04	0,37	0,09	3,82	0,0001
Са, ммоль/л	-0,45	0,11	-8,97	2,16	-4,16	0,0004
АлСа, ммоль/л	0,34	0,09	9,82	2,73	3,59	0,0003
Віт D, нг/мл	-0,31	0,05	-0,17	0,03	-5,71	0,0001

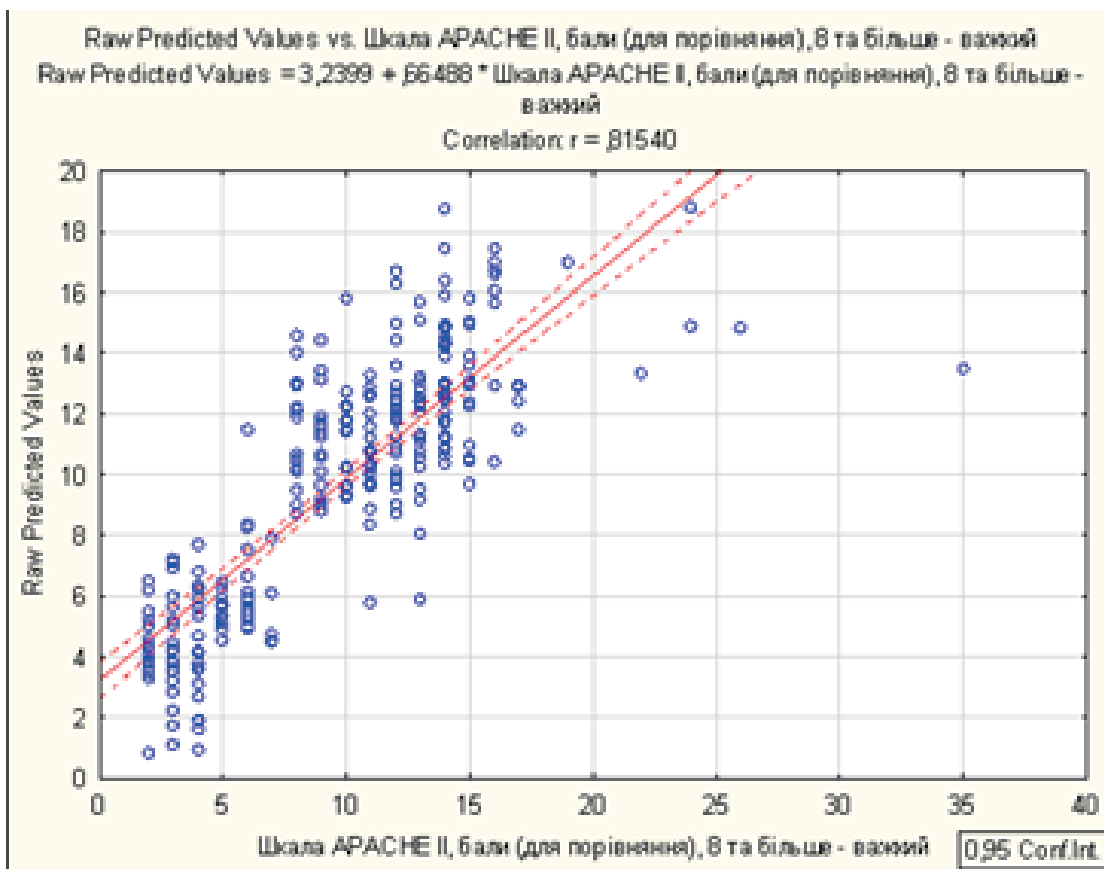


Рис. 3. Кореляція між розрахованими балами згідно з математичною моделлю 3 та шкалою АРАСНЕ II

є високим ($r=0,82$, $p<0,0001$), що свідчить про високу точність створеної математичної моделі прогнозування тяжкого перебігу ГП. Коefіцієнт детермінації R^2 0,66 вказує на те, що 66% дисперсії показника X (тяжкий перебіг) можна трактувати за допомогою предикторів, що включені в математичну модель. Скориго-

ваний R^2 складає для запропонованої математичної моделі 0,66, а показник F (6,27) – 90,27 ($p<0,0001$), що свідчить про високу значимість моделі. Стандартна похибка оцінки (SE of estimate) дорівнювала 2,89 балів. Отже, розроблена математична модель дозволяє з достатньою точністю спрогнозувати тяжкий перебіг

ГП використовуючи шість інформативних показників, що були відібрані методом виключення при розрахунку рівняння множинної регресії.

Таким чином, раннє прогнозування тяжкості перебігу ГП є важливим фактором успішного лікування пацієнтів, зменшення летальності та фінансового навантаження на медичні заклади. Так, своєчасна госпіталізація хворих на тяжкий ГП у відділення інтенсивної терапії, застосування ранньої агресивної внутрішньовенної ресусцитації, адекватного знеболення та нутритивної підтримки найбільш корисні в перші 12-48 год з моменту виникнення захворювання та ведуть до зниження ризику прогресування синдрому системної запальної відповіді, поліорганної недостатності, частоти виникнення ускладнень, скорочення тривалості больового синдрому та перебування у стаціонарі [9]. Нині запропонована велика кількість багатфакторних систем та прогностичних маркерів для оцінки тяжкості перебігу ГП. Найбільш розповсюдженими серед них є визначення вмісту СРБ (при значенні >150 мг/л чутливість показника становить 80–86%, специфічність – 61–84%), IL-6 (чутливість 93,1%, специфічність 89,7% при значенні >50 пг/мл), гепсидин (чутливість 100%, специфічність 96% при значенні $\geq 154,7$ нг/мл), кальцій сироватки крові (чутливість – 89,7%, специфічність – 82% при значенні $<1,97$ ммоль/л) [10]. Нами було проведено дослідження та аналіз змін кальцій-фосфорного метаболізму і вмісту вітаміну D у пацієнтів з тяжким перебігом ГП та виявлено, що частота розвитку значного дефіциту вітаміну D (<10 нг/мл) була вірогідно вищою (55,6%) по відношенню до пацієнтів з легким перебігом та перебігом середньої важкості (5,6%) ($\chi^2=10,3$, 95% ДІ 20,2-70,4, $p=0,001$). Також було встановлено, що рівень вітаміну D у сироватці крові $\leq 13,28$ нг/мл можна розглядати, як вірогідний предиктор тяжкого перебігу (чутливість 83,3%, специфічність 94,4%) [11].

Слід зауважити, що на сучасному етапі відсутній консенсус щодо проведення антибіотикопрофілактики, а питання визначення показань до антибіотикотерапії у хворих з тяжким перебігом ГП залишається дискусійним.

Так загально визнаним є призначення антибактеріальних препаратів при виникненні гнійно-септичних ускладнень ГП з урахуванням результатів оцінки чутливості мікроорганізмів, антибіотикопрофілактика не рекомендована, однак доведено, що профілактичне введення антибіотиків при тяжкому ГП покращує перебіг захворювання, якщо воно було розпочато в перші 72 год від моменту появи симптомів та тривало не більше двох тижнів у пацієнтів без ознак інфікування [12]. При цьому в якості маркера розвитку гнійно-септичних ускладнень рекомендовано визначення вмісту прокальцитоніну (чутливість 73%, специфічність 86,4% при значенні 0,5 нг/мл) [13]. Нами було проведено дослідження присвячене вивченню ролі НР як етіологічного чинника ГП та маркера розвитку його гнійно-септичних ускладнень, за результатами якого виявлено сильний корелятивний зв'язок між вмістом імуноглобуліну М до НР і прокальцитоніну ($r=0,87$; $p=0,0001$) та встановлено порогове значення вмісту імуноглобуліну М до НР у сироватці крові (при значенні $\geq 1,24$ МО/мл чутливість складає 86,4%, специфічність 100%), яке можна використовувати у якості критерію для прогнозування виникнення гнійно-септичних ускладнень при тяжкому перебігу ГП та визначенню показань до проведення антибіотикотерапії [14].

Також дискусійним залишається питання призначення інгібіторів протонної помпи та H2-блокаторів у хворих з тяжким перебігом ГП. Згідно сучасних клінічних настанов рутинне призначення даних препаратів не рекомендується, а основними показами до їх застосування є геморагічні ураження слизової шлунка та ДПК, гострі виразки [15]. Запропоновано ряд діагностичних маркерів розвитку тромбогеморагічних ускладнень ГП, а саме у якості предиктора рекомендовано визначення вміст Д-димеру (чутливість 92,6%, специфічність 77,7% при значенні 2,5 мг/мл) [16]. Ми провели дослідження, в якому додатково аналізували показники систем коагуляції та фібринолізу у даної категорії пацієнтів. Було виявлено, що частота виникнення кровотеч у пацієнтів з тяжким перебігом ГП може сягати

36,6%, основним джерелом є ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, а найбільшу чутливість у прогнозі розвитку кровотечі при тяжкому перебігу ГП мали показники ТАП (при значенні $\geq 4,5$ МО/мл чутливість складає 90,2%, специфічність 83,3%) та ТАТ (при значенні $\geq 11,5$ нг/мл чутливість становить 92,2%, специфічність 83,3%) які можна розглядати як вірогідні предиктори тромбеморагічних ускладнень та додаткові маркери для призначення інгібіторів протонної помпи та H2-блокаторів [17].

На основі отриманих результатів нами було розроблено математичну модель прогнозування тяжкості перебігу ГП та виявлена кореляційна залежність між розрахованими балами (згідно з математичною моделлю) та шкалою АРАСНЕ II (тяжкий перебіг 8 балів та більше). Покрокове створення моделі методом множинного регресійного аналізу з поступовим зменшенням кількості показників з 12 до 8 та до 6 дозволили нам запропонувати математичну модель, яка має високу точність для прогнозування тяжкого перебігу ГП ($R=0,82$; $R^2=0,66$; $p<0,0001$). Отримані дані демонструють залежність фактора «тяжкий перебіг» від вмісту вітаміну D, імуноглобуліну М до НР та активності ТАП та обґрунтовують необхідність їх раннього визначення у хворих на ГП. Отже розроблена математична модель є високоінформативною та може бути використана в лікувальній практиці для раннього прогнозування тяжкого перебігу ГП. Це дозволить своєчасно обрати відповідну лікувальну тактику, зменшити кількість ускладнень та покращити результати лікування.

ВИСНОВКИ

1. Доведена залежність фактора «тяжкий перебіг» у хворих на гострий панкреатит від вмісту вітаміну D, імуноглобуліну М до *Helicobacter pylori* та активності тканинного активатора плазміногену і обґрунтована необхідність їх визначення у ранньому періоді захворювання.
2. Методом множинного регресійного аналізу розроблено математичну модель, яка має високу точність для прогнозування тяжкого перебігу гострого панкреатиту ($R=0,82$; $R^2=0,66$; $p<0,0001$).
3. Впровадження запропонованої математичної моделі прогнозування тяжкого перебігу гострого панкреатиту дозволить своєчасно обрати відповідну лікувальну тактику, зменшити кількість ускладнень та покращити результати лікування.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Bogan BD, McGuire SP, Maatman TK. Readmission in acute pancreatitis: Etiology, risk factors, and opportunities for improvement. *Surg Open Sci.* 2022 Nov 7;10:232-237. DOI: 10.1016/j.sopen.2022.10.010.
2. Boyko VV, KryvoruchkoIA, MushenkoEV, Ivanova YV. EVOLUTION OF VIEWS CONCERNING TREATMENT OF PANCREONECROSIS. KH [Internet]. 2017 Jul. Available from: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/50>
3. Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pancreatic necrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr. DOI: 10.1002/14651858.CD012645.
4. Asim Riaz HM, Islam Z, Rasheed L, Sarfraz Z, Sarfraz A, Robles-Velasco K, Sarfraz M, Cherrez-Ojeda I. The Evaluation of Inflammatory Biomarkers in Predicting Progression of Acute Pancreatitis to Pancreatic Necrosis: A Diagnostic Test Accuracy Review. *Healthcare (Basel).* 2022 Dec. DOI: 10.3390/healthcare11010027.
5. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Morgado-Nunes S, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Evaluation of Prognostic Factors of Severity in Acute Biliary Pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 16;21(12):4300. doi: 10.3390/ij
6. B, Yang J, Dai Y, Xiong L. Combination of the BISAP Score and miR-155 is Applied in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis. *Int J Gen Med.* 2022 Sep 24;15:7467-7474. DOI: 10.2147/IJGM.S384068.
7. Liu ZY, Tian L, Sun XY, Liu ZS, Hao LJ, Shen WW, Gao YQ, Zhai HH. Development and validation of a risk prediction score for the severity of acute hypertriglyceridemic pancreatitis in Chinese patients. *World J Gastroenterol.* 2022 Sep 7;28(33):4846-4860. DOI: 10.3748/wjg.v28.i33.4846.
8. Harshit Kumar, A., & Singh Griwan, M. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification. *Gastroenterology report.* 2018 DOI: 10.1093/gastro/gox029
9. Lee A, Ko C, Buitrago C, Hiramoto B, Hilson L, Buxbaum J; NS-LR Study Group. Lactated Ringers vs Normal Saline Resuscitation for Mild Acute Pancreatitis: A Randomized Trial. *Gastroenterology.* 2021 Feb. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.044.
10. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Morgado-Nunes S, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Evaluation of Prognostic Factors of Severity in Acute Biliary Pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun. DOI: 10.3390/ijms21124300.
11. Kolosovych I, Hanol I, Bystrytska M, Uzun H. Changes in vitamin D and calcium-phosphorus metabolism in patients with severe acute pancreatitis. *Turk J Surg.* 2022 Dec 20;38(4):327-333. DOI: 10.47717/turkjsurg.2022.5669.
12. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, Beyer G, Sutton R. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs.* 2022 Aug. DOI: 10.1007/s40265-022-01766-4.
13. Paliwal A, Nawal CL, Meena PD, Singh A. A Study of Procalcitonin as an Early Predictor of Severity in Acute Pancreatitis. *J Assoc Physicians India.* 2022 Apr.
14. KolosovychIV, HanolIV, LebedievaKO. Helicobacter pylori as etiological factor of acute pancreatitis and marker of its purulent-septic complications development. KH. 2020;87(7-8):15-9. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.7-8.15
15. Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ.* 2019 Dec. DOI: 10.1136/bmj.l6227.
16. Wan J, Yang X, He W, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H, Liu P, Xia L, Lu N. Serum D-dimer levels at admission for prediction of outcomes in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2019 May. DOI: 10.1186/s12876-019-0989-x.
17. Kolosovych IV, Hanol IV. Hemocoagulation factors of hemorrhagic complications in acute pancreatitis. *Fiziol Zh.* 2022. DOI: 10.15407/fz68.01.056

MATHEMATICAL MODEL FOR PREDICTING THE SEVERITY OF THE COURSE OF ACUTE PANCREATITIS

*Kolosovych I.V., Bystrytska M.A., Hanol I.V.**Bogomolets National Medical University, Department of Surgery №2, Kyiv, Ukraine*

ganoli@ukr.net

Background. A feature of acute pancreatitis is the high risk of developing complications (occurring in 50% of patients), the mortality rate of which reaches 15%, and with a severe course varies within 40-70%. It has been proven that timely determination of the severity of the disease, selection of appropriate treatment tactics, early diagnosis of complications and their prevention significantly improve treatment results.

Aim: to develop a modern mathematical model for predicting the severity of the course of acute pancreatitis, taking into account indicators of calcium-phosphorus metabolism, hemocoagulation factors and serological examination data for *Helicobacter pylori*.

Materials and methods. The study was based on the results of an examination of 280 patients with acute pancreatitis, who were divided into two groups: the main group (n=187) – patients with a severe course and a comparison group (n=93) – patients with a mild and moderate course of the disease. To develop a mathematical model, the following indicators were analyzed and compared: duration of the disease before hospitalization, body mass index, number of leukocytes, C-reactive protein, blood glucose, procalcitonin, interleukin-6, immunoglobulin M to *Helicobacter pylori*, thrombin-antithrombin III complex, activity of tissue plasminogen activator, serum calcium, albumin corrected calcium, vitamin D.

Results. Based on the obtained results, we developed a mathematical model for predicting the severity of the course of acute pancreatitis and revealed a correlation between the calculated scores (according to the mathematical model) and the APACHE II scale (severe course of 8 points and more). The step-by-step creation of a model by the method of multiple regression analysis with a gradual decrease in the number of indicators from 12 to 8 and to 6 allowed us to propose a mathematical model that has high accuracy for predicting the severe course of acute pancreatitis ($R=0.82$; $R^2=0.66$; $p<0.0001$). The obtained data demonstrate the dependence of the "severe course" factor on the content of vitamin D, immunoglobulin M to *Helicobacter pylori* and the activity of tissue plasminogen activator and substantiate the need for their early determination in patients with acute pancreatitis. Therefore, the developed mathematical model is highly informative and can be used in medical practice for early prediction of the severe course of acute pancreatitis.

Conclusions. The dependence of the «severe course» factor in patients with acute pancreatitis on the content of vitamin D, immunoglobulin M to *Helicobacter pylori* and the activity of tissue plasminogen activator has been proven, and the need for their determination in the early period of the disease is substantiated. Using the method of multiple regression analysis, a mathematical model was developed that has high accuracy for predicting the severe course of acute pancreatitis ($R=0.82$; $R^2=0.66$; $p<0.0001$).

Key words: acute pancreatitis, mathematical model, prediction of the course of the disease, complications.