

Імунологічні можливості діагностики та прогнозування розвитку асептичних та інфікованих місцевих ускладнень гострого панкреатиту

В. І. Десятерик^{*1,E,F}, Д. В. Мальцев^{2,A}, М. С. Крикун^{1,B,C}, В. В. Шаповалюк^{1,A,C},
М. М. Шура^{1,D}

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, ²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – обґрунтувати можливість діагностики та прогнозування асептичних, інфікованих місцевих ускладнень гострого панкреатиту шляхом визначення рівня імуноглобулінів класу G.

Матеріали та методи. Обстежили 30 пацієнтів із гострим панкреатитом (набрякова та некротична форми). Групу контролю утворили пацієнти, госпіталізовані для здійснення планового оперативного втручання з приводу пахової киля, варикозної хвороби та фіброаденоми молочної залози (n = 10). Лабораторні та імунологічні дослідження виконували тричі: при надходженні, на 7 та 14 добу. Здійснили імуноферментний аналіз субкласів IgG (G1, G2, G3, G4) в основній групі дослідження.

Результати. Медіана виживаності, що характеризує момент часу, до якого доживає половина хворих без ускладнень, становить серед усіх обстежених 12 днів (95 % ДІ 2,0–28,0). При дефіциті імуноглобулінів цей час зменшується та становить при зниженні рівня загального IgG 10 днів (95 % ДІ 10,0–71,0). Зіставляючи групи зі зниженим рівнем імуноглобулінів порівняно з нормальними показниками, така тенденція простежується для усіх субкласів, а статистично значущу різницю між ними встановили за IgG4. Виявили вірогідне (p = 0,049) розходження кривих Каплана–Мейєра в бік зменшення виживання без ускладнень у пацієнтів із низьким рівнем IgG4 (медіана виживаності – 2,0 дні, 95 % ДІ 1,0–17,0) порівняно з його нормальним і високим рівнями (Me = 28,0; 95 % ДІ 10,0–71,0).

Виживаність без ускладнень обстежених хворих статистично значущо підвищується за умови збільшення загального рівня імуноглобулінів: BP = 0,91 (95 % ДІ 0,11–0,98). Імовірність отримати ускладнення під час та після госпіталізації для хворого на ГП менша при підвищенні найбільшою мірою рівня IgG4: BP = 0,02 (95 % ДІ 0,001–0,650). Отже, чим вищий рівень імуноглобулінів у хворих, тим менший ризик отримати ускладнення. Пацієнти з низьким рівнем IgG4 мають більше шансів розвитку ускладнень, ніж пацієнти з нормальним чи підвищеним рівнем IgG4. Тобто рівень субкласу IgG4 можна вважати діагностичним критерієм розвитку ускладнень і розглядати як один із предикторів їх виникнення.

Висновки. Визначення IgG у динаміці у хворих на ГП дає нові можливості для прогнозування розвитку місцевих ускладнень ГП. Рівень IgG4 може бути додатковим діагностичним критерієм розвитку місцевих ускладнень ГП.

Ключові слова:

гострий панкреатит, діагностика, прогнозування, імуноглобуліни.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 6(117). – С. 739–743

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.6.186491

*E-mail: Vid7181@gmail.com

Иммунологические возможности диагностики и прогнозирования развития асептических и инфицированных местных осложнений острого панкреатита

В. И. Десятерик, Д. В. Мальцев, М. С. Крикун, В. В. Шаповалюк, М. Н. Шура

Цель работы – обосновать возможность диагностики и прогнозирования асептических и инфицированных местных осложнений острого панкреатита путем определения уровня иммуноглобулинов класса G.

Материалы и методы. Обследовали 30 пациентов с острым панкреатитом (отечная и некротическая формы). Группу контроля составили пациенты, госпитализированные для проведения планового оперативного вмешательства по поводу паховой грыжи, варикозной болезни и фиброаденомы молочной железы (n = 10). Лабораторные и иммунологические исследования проводили трижды: при поступлении, на 7 и на 14 сутки. Проведен иммуноферментный анализ субклассов IgG (G1, G2, G3, G4) в основной группе исследования.

Результаты. Медиана выживаемости без осложнений среди всех обследованных составляет 12 дней (95 % ДИ 2,0–28,0). При дефиците иммуноглобулинов это время уменьшается и составляет при снижении уровня общего IgG 10 дней (95 % ДИ 10,0–71,0). При сравнении групп с пониженным уровнем иммуноглобулинов по сравнению с нормальными показателями такая тенденция прослеживается для всех субклассов, а статистически значимое различие между ними установлено по IgG4. Отмечено достоверное (p = 0,049) расхождение кривых Каплана–Мейєра в сторону уменьшения выживаемости без осложнений у пациентов с низким уровнем IgG4 (медиана выживаемости – 2,0 дня, 95 % ДИ 1,0–17,0) по сравнению с его нормальным и высоким уровнем (Me = 28,0; 95 % ДИ 10,0–71,0).

Выживаемость без осложнений обследованных больных статистически значимо повышается при увеличении общего уровня иммуноглобулинов: ОР = 0,91 (95 % ДИ 0,11–0,98). Вероятность получить осложнения при и после госпитализации для больного ОП меньше при повышении в наибольшей степени уровня IgG4: ОР = 0,02 (95 % ДИ 0,001–0,650). Следовательно, чем выше уровень иммуноглобулинов у больных, тем меньше риск осложнений. Пациенты с низким уровнем IgG4 имеют больше шансов развития осложнений, чем пациенты с нормальным или повышенным уровнем IgG4. То есть уровень субкласса IgG4 можно считать диагностическим критерием развития осложнений и рассматривать как один из предикторов их возникновения.

Ключевые слова:

острый панкреатит, диагностика, прогнозирование, иммуноглобулины.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 6(117). – С. 739–743

Выводы. Определение IgG в динамике у больных ОП предоставляет новые возможности для прогнозирования развития местных осложнений ОП. Уровень IgG4 может служить дополнительным диагностическим критерием развития местных осложнений ОП.

Key words:

acute pancreatitis, diagnosis, prognosis, immunoglobulins.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (6), 739–743

Immunological possibilities of diagnostics and prognosis of aseptic and infected local complications of acute pancreatitis development

V. I. Desiateryk, D. V. Maltsev, M. S. Krykun, V. V. Shapovalyuk, M. M. Shkura

The aim. To substantiate the possibility of diagnosis and prediction of aseptic and infected local complications of acute pancreatitis (AP) by determining the level of immunoglobulins of class G.

Materials and methods. 30 patients with AP (oedematous and necrotic form) were examined. The control group consisted of patients scheduled for inguinal hernia, varicose vein and breast fibroadenoma surgery (n = 10). Laboratory and immunological studies were carried out three times: the 1st study – upon admission; the 2nd – on the 7th day; the 3 – on the 14th day. An enzyme-linked immunoglobulin analysis of IgG subclasses (G1, G2, G3, G4) was performed in the main study group.

Results. Median survival time is 12 days (95 % CI 2.0–28.0) among all examined patients. This time decreases in immunoglobulins deficiency and is 10 days (95 % CI 10.0–71.0) in total IgG level decrease. When comparing groups with a lower level of immunoglobulins and normal, this trend is reflected in all subclasses, and a statistically significant difference between them is detected for IgG4. There is a significant difference (p = 0.049) in Kaplan-Mayer's curves in terms of reducing survival without complications in patients with low IgG4 level (median survival 2.0 days, 95 % CI 1.0–17.0) compared to normal and high its level (Me = 28.0; 95 % CI 10.0–7.0).

Survival without complications of the examined patients increases statistically significantly with an increase in the total level of immunoglobulins – RR = 0.91 (95 % CI 0.11–0.98). The probability of complication in and after hospitalization for a patient with GP is lower with the most increase in IgG4 – RR = 0.02 (95 % CI 0.001–0.650). Consequently, the higher level of immunoglobulins in patients, the less the risk of getting complications. Patients with low IgG4 level are more likely to develop complications than patients with normal or elevated IgG4 level. That is, the level of subclass IgG4 can be considered as a diagnostic criterion of complications development and one of their occurrence predictors.

Conclusions. Definition of IgG dynamics in patients with AP provides new opportunities for predicting the development of local complications of AP. The level of IgG4 may serve as an additional diagnostic criterion for the local AP complications development.

Гострий панкреатит (ГП) – важке імунозапальне захворювання, що може зумовити критичний стан пацієнта та стати причиною смерті. Основними стратегіями консервативного лікування гострого панкреатиту є антиферментна та протизапальна терапія. На ранніх стадіях імунний дисбаланс проявляється надлишковою прозапальною відповіддю, але деякі лікарі вважають за доцільне призначити імуномодулювальну терапію при важкому ГП, але консенсус у цьому питанні не досягнутий [1].

Імуноглобулінотерапія в результаті виразного імуномодулювального та протизапального впливів може бути ефективною та безпечною лікувальною стратегією при гострому панкреатиті, однак необхідні додаткові раціонально сплановані клінічні дослідження в цьому напрямі. Оскільки серед пацієнтів із ГП є ті, хто відповідає і хто не відповідає на терапію імуноглобулінами, актуальним є пошук біомаркерів, за допомогою яких можна було б з високою точністю спрогнозувати чутливість до імунотерапевтичного агента в кожному випадку. Тому доцільне здійснення відповідного клінічного та імунологічного дослідження з вивчення динаміки субкласового складу IgG у пацієнтів із гострим панкреатитом у різні фази патологічного процесу.

Розрізняють 4 субкласи IgG, які позначають арабськими цифрами в порядку зменшення їхнього вмісту в сироватці крові (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). Субкласи різняться структурою константних ділянок, специфічністю до антигенів і функціональною активністю [2]. Якщо говорити про послідовність синтезу різних субкласів IgG під час гострої імунної відповіді, то, згідно з останньою моделлю (запропонована А. М. Collins, К. J. L. Jackson),

при надходженні антигена спочатку виробляються низькоафінні IgE та IgG3, що є складовими негайної імунної відповіді, потім – високоафінні IgG1 та IgG2, котрі забезпечують кліренс середовищ від антигена, однак функціонують у певній опозиції один до одного, і зрештою – IgG4, що нарощують специфічність відповіді й реалізують ефект блокування щодо прозапальної активності інших імуноглобулінів. IgG1 та IgG2 проявляють певний антагонізм один до одного, разом забезпечуючи цілісну імунну відповідь у період розпаду гострого інфекційного процесу. Якщо IgG1 опосередковують переважно прозапальну відповідь внаслідок активації опсонофагоцитозу та системи комплементу за класичним шляхом, то IgG2 здійснюють антизапальний, блокувальний ефект, оскільки, нейтралізуючи розпізнаний антиген, не залучають чинники природженого імунітету. З іншого боку, клінічне оцінювання механізму імунної відповіді може допомогти в розумінні та розробленні ефективної лікувальної тактики ГП [3,4], що базуватиметься на своєчасній діагностиці, прогнозуванні його ускладнень.

Мета роботи

Обґрунтувати можливість діагностики, прогнозування асептичних та інфікованих місцевих ускладнень гострого панкреатиту шляхом визначення рівня імуноглобулінів класу G.

Матеріали і методи дослідження

В умовах міського спеціалізованого відділення з лікування гострого панкреатиту «Міська клінічна лікарня № 8»

і «Міська клінічна лікарня № 2» м. Кривого Рогу, які є клінічними базами кафедри хірургії, травматології та ортопедії факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», обстежили 30 пацієнтів із гострим панкреатитом (набрякова та некротична форми). Групу контролю утворили пацієнти, які госпіталізовані для здійснення планового оперативного втручання з приводу пахової кири, варикозної хвороби та фіброаденоми молочної залози ($n = 10$).

Лабораторні та імунологічні дослідження виконували тричі: під час надходження, на 7, 14 добу.

Здійснили імуноферментний аналіз субкласів IgG (G1, G2, G3, G4) в основній групі дослідження. Вимірювання сироваткової концентрації субкласів IgG здійснювали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (виробник реактивів – Thermo Fisher Scientific Inc., USA) в умовах лабораторії Інституту імунології та алергології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Аналіз на однорідність основної та контрольної груп показав, що під час поділу хворих на групи залежно від віку та статі значущих відмінностей не було ($p > 0,05$). Це вказує на коректність їхнього зіставлення та можливість порівняння для виявлення розбіжностей за іншими параметрами.

Методом оцінювання виживаності без ускладнень вивчали закономірності появи несприятливих подій протягом часу (60 днів) в обстежених хворих. Несприятливими подіями вважали ускладнення лікування – післяопераційне нагноєння рани. Початковою точкою відліку обрали дату госпіталізації, кінцевою – дату виявлення в пацієнта ускладнення (нецензуровані дані) або дату останньої інформації про те, що він перебував під спостереженням – дату виписки (цензуровані дані). Часом очікування вважали період від початку дослідження до підсумкової події (ускладнення).

Аналіз виконали з побудовою кривих виживаності за процедурою Каплана–Мейера, що характеризують імовірність пережити певний момент часу після настання початкової події. Для характеристики середнього рівня появи несприятливої події використовували показник медіани виживаності, котрий характеризує момент часу, до якого доживає без ускладнень половина (50 %) спостережуваної сукупності. Для визначення вірогідності різниці показників виживаності застосовували лог-ранк тест (логарифмічно рангований тест; log-rank test) із поправкою Сйтса на безперервність [5,6].

Для оцінювання значення імуноглобулінів як факторів розвитку ускладнень виконали регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса. Визначали відношення ризиків (BP, HR hazard ratio), що при значенні понад 1 свідчать про підвищений ризик, величини менше ніж 1 означають знижений ризик при підвищенні показника [5].

Критичне значення рівня статистичної значущості (p) приймали $< 5\%$ ($p < 0,05$) для всіх видів аналізу [5,6].

Статистичне опрацювання виконали за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). ROC-аналіз і побудову ROC-кривих здійснювали у програмному пакеті MedCalc Statistical Software trial version 17.4. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org/>;

Таблиця 1. Медіани виживаності до появи ускладнень у хворих на гострий панкреатит залежно від рівня імуноглобулінів

Рівень імуноглобулінів	Ме, днів	95 % ДІ медіани	Лог-ранк тест (p)	
IgG1	Менше ніж норма	10,0	10,0–71,0	$\chi^2 = 0,92$ $p = 0,336$
	Норма та більше	13,0	2,0–28,0	
IgG2	Менше ніж норма	13,0	2,0–58,0	$\chi^2 = 0,05$ $p = 0,822$
	Норма та більше	28,0	2,0–58,0	
IgG3	Менше ніж норма	13,0	2,0–58,0	$\chi^2 = 0,05$ $p = 0,822$
	Норма та більше	28,0	2,0–58,0	
IgG4	Менше ніж норма	2,0	1,0–17,0	$\chi^2 = 3,81$ $p = 0,049$
	Норма та більше	28,0	10,0–71,0	
Загальний IgG	Менше ніж норма	10,0	10,0–71,0	$\chi^2 = 0,92$ $p = 0,336$
	Норма та більше	13,0	2,0–28,0	

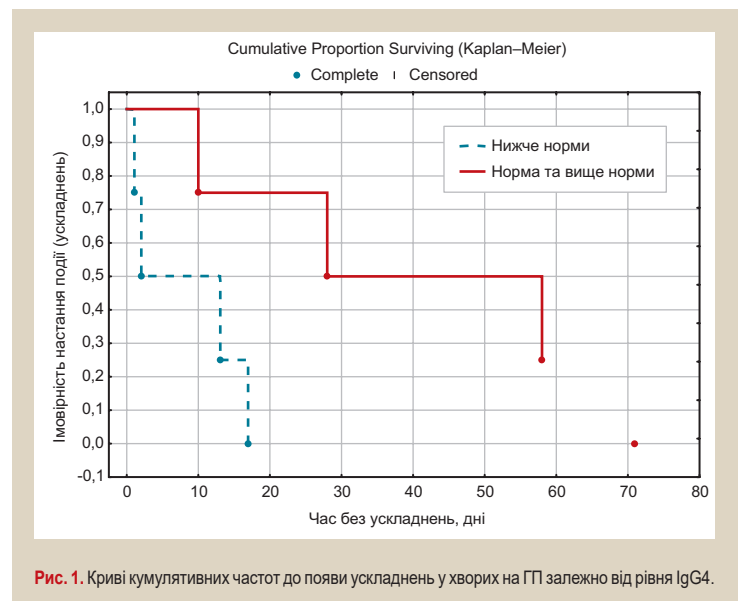


Рис. 1. Криві кумулятивних частот до появи ускладнень у хворих на ГП залежно від рівня IgG4.

2017). Довірчі інтервали для відносних величин розраховували за методом Вілсона з поправкою на безперервність за допомогою он-лайн калькулятора, що запропонований порталом Wassar Stats: Web Site for Statistical Computation [7].

Результати

Медіана виживаності, що характеризує момент часу, до якого доживає половина хворих без ускладнень, становить серед усіх обстежених 12 днів (95 % ДІ 2,0–28,0). При дефіциті імуноглобулінів цей час зменшується та становить при зниженні рівня загального IgG 10 днів (95 % ДІ 10,0–71,0) (табл. 1). Порівнюючи групи зі зниженим рівнем імуноглобулінів із групами з нормальними показниками, таку тенденцію визначили для усіх субкласів, а статистично значущу різницю між ними виявили для IgG4 (рис. 1). Не встановили вірогідні розбіжності між кривими виживаності до ускладнень в обстежених хворих за іншими субкласами.

Спостерігали вірогідне ($p = 0,049$) розходження кривих Каплана–Мейера у бік зменшення часу без ускладнень у пацієнтів із низьким рівнем IgG4 (медіана виживаності – 2,0 дні, 95 % ДІ 1,0–17,0) порівняно з його нормальним і високим рівнем (Ме = 28,0; 95 % ДІ 10,0–71,0).

Таблиця 2. Ризик інфекційних ускладнень у хворих на ГП залежно від рівня IgG (за регресійною моделлю пропорційних ризиків Кокса)

Фактори	BP	95 % ДІ	p
IgG1	0,40	0,01–0,85	<0,001
IgG2	0,38	0,11–0,89	<0,001
IgG3	0,58	0,24–0,84	<0,001
IgG4	0,02	0,001–0,65	<0,001
Загальний IgG	0,91	0,11–0,98	<0,001

На підставі даних (табл. 2) можна стверджувати, що рівні імуноглобулінів є незалежними факторами прогнозу виживаності хворих на ГП без ускладнень (для всіх субкласів рівень значущості $p < 0,01$).

Обговорення

Відношення ризиків (або рівні ризиків) – це підсумкове значення підвищеного ризику на кожну одиницю або рівень зростання предикторної змінної – імуноглобуліну. Виживаність без ускладнень обстежених хворих статистично значучо підвищується під час збільшення загального рівня імуноглобулінів: BP = 0,91 (95 % ДІ 0,11–0,98).

Імовірність отримати ускладнення при та після госпіталізації для хворого на ГП менша при підвищенні рівня IgG1 – BP = 0,40 (95 % ДІ 0,01–0,85); рівня IgG2 – BP=0,38 (95 % ДІ 0,11–0,89); рівня IgG3 – BP=0,58 (95 % ДІ 0,24–0,84); найбільше – рівня IgG4 – BP = 0,02 (95 % ДІ 0,001–0,65). Отже, чим вищий рівень імуноглобулінів у хворих, тим менше ризик отримати ускладнення.

Пацієнти з низьким рівнем IgG4 мають більше шансів розвитку ускладнень, ніж пацієнти з нормальним чи підвищеним рівнем IgG4. Також у пацієнтів із низьким рівнем IgG4 медіана виживаності без ускладнень становить 2 доби, а в пацієнтів із нормальним рівнем чи вище ніж нормальний рівень IgG4 медіана виживаності без ускладнень становить 28 днів ($p = 0,049$). Отже, рівень субкласу IgG4 можна вважати діагностичним критерієм розвитку ускладнень і розглядати як один із предикторів їх виникнення.

Висновки

1. Визначення IgG у динаміці у хворих на ГП дає нові можливості для прогнозування розвитку місцевих ускладнень ГП.

2. Рівень IgG4 може бути додатковим діагностичним критерієм розвитку місцевих ускладнень ГП.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 25.02.2019

Після доопрацювання / Revised: 02.07.2019

Прийнято до друку / Accepted: 01.08.2019

Відомості про авторів:

Десятерик В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. хірургії, травматології та ортопедії ФПО, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Кривий Ріг.
ORCID ID: 0000-0001-7097-8141

Мальцев Д. В., канд. мед. наук, директор лабораторії імунології та молекулярної біології, НДІ експериментальної та клінічної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-6615-3072

Крикун М. С., канд. мед. наук, асистент каф. хірургії, травматології та ортопедії ФПО, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Кривий Ріг.
ORCID ID: 0000-0003-4975-0120

Шаповалюк В. В., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії, травматології та ортопедії ФПО, «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Кривий Ріг.
ORCID ID: 0000-0002-0650-2146

Шкура М. М., канд. мед. наук, асистент каф. хірургії № 2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

ORCID ID: 0000-0001-8259-759X

Сведения об авторах:

Десятерик В. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. хирургии, травматологии и ортопедии ФПО, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Кривой Рог, Украина.
Мальцев Д. В., канд. мед. наук, директор лаборатории иммунологии и молекулярной биологии, НИИ экспериментальной и клинической медицины, Национальный медицинский университет имени О. О. Богомольца, г. Киев, Украина.
Крикун М. С., канд. мед. наук, ассистент каф. хирургии, травматологии и ортопедии ФПО, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Кривой Рог.
Шаповалюк В. В., канд. мед. наук, доцент каф. хирургии, травматологии и ортопедии ФПО, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Кривой Рог.
Шкура М. М., канд. мед. наук, ассистент каф. хирургии № 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Information about authors:

Desiaterik V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery, Traumatology and Orthopedics of FPE, SI “Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine”, Kryvyi Rih.
Maltsev D. V., MD, PhD, Director of Immunology and Molecular Biology Laboratory of Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
Krykun M. S., MD, Assistant of the Department of Surgery, Traumatology and Orthopedics of FPE, SI “Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine”, Kryvyi Rih.
Shapovalyuk V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery, Traumatology and Orthopedics of FPE, SI “Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine”, Kryvyi Rih.
Shkura M. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery No 2, SI “Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine”, Dnipro.

Список літератури

- [1] Habtezion A., Algul H. Immune modulation in acute and chronic pancreatitis *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2016. doi: 10.3998/panc.2016.30
- [2] Pezzilli R., Pagano N. Pathophysiology of autoimmune pancreatitis. *World Journal Of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2014. Vol. 5. Issue 1. P. 11-17. doi: 10.4291/wjgp.v5.i1.11
- [3] Immunomodulatory therapies for acute pancreatitis / Li J., Yang W. J., Huang L. M., Tang C. W. *World Journal Of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20. Issue 45. P. 16935-16947. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16935
- [4] Андрищенко В. П., Гіряк О. Т., Андрищенко Д. В. Гострий ускладнений панкреатит: принципи хірургічної тактики з використанням мініінвазивних технологій і стандартних операцій. *Клінічна хірургія*. 2018. Т. 85. № 6. С. 10-12. doi: 10.26779/2522-1396.2018.06.10
- [5] Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина. 2011. 480 с.
- [6] Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.

- [7] Julious S. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods by Robert G. Newcombe. *Statistics in Medicine*. 1998. Vol. 17. P. 857-872. *Statistics In Medicine*, Vol. 24. Issue 21. P. 3383-3384. doi: 10.1002/sim.2164

References

- [1] Habtezion, A., & Algul, H. (2016). Immune modulation in acute and chronic pancreatitis *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. doi: 10.3998/panc.2016.30
- [2] Pezzilli, R., & Pagano, N. (2014). Pathophysiology of autoimmune pancreatitis. *World Journal Of Gastrointestinal Pathophysiology*, 5(1), 11-17. doi: 10.4291/wjgp.v5.i1.11
- [3] Li, J., Yang, W. J., Huang, L. M., & Tang, C. W. (2014). Immunomodulatory therapies for acute pancreatitis. *World Journal Of Gastroenterology*, 20(45), 16935-16947. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16935
- [4] Andriushchenko, V. P., Hirniak, O. T., & Andriushchenko, D. V. (2018). Hostryi uskladnenyi pankreatyt: pryntsy py khirurhichnoi taktyky z vykorystanniam miniinvazyvnykh tekhnolohii i standartnykh operatsii [An acute complicated pancreatitis: principles of surgical tactics, using miniinvasive technologies and standard operations]. *Klinichna khirurgiia*, 85(6), 10-12. doi: 10.26779/2522-1396.2018.06.10 [in Ukrainian].
- [5] Lang, T. A., & Sesik, M. (2011). Kak opisyivat statistiku v medicine. Annotirovannoe rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i recenzentov [How to report statistics in medicine]. Moscow. [in Russian].
- [6] Rebrova, O. Ju. (2002). Statisticheskij analiz meditsynskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Medical data statistical analysis. STATISTICA software package application]. Moscow. [in Russian].
- [7] Julious, S. (2005). Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods by Robert G. Newcombe, *Statistics in Medicine* 1998;17:857-872. *Statistics In Medicine*, 24(21), 3383-3384. doi: 10.1002/sim.2164