

ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Левицький Георгій Олександрович

УДК 616.37-002.1-089.8:616-092

ДИСЕРТАЦІЯ

Диференційована хірургічна тактика при гострому тяжкому панкреатиті в залежності від прогнозування динаміки органної дисфункції зі спеціальності 222 «Медицина», спеціалізація «Хірургія»

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Г.О. Левицький

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Шейко Володимир Дмитрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії № 2

м. Полтава – 2025

АНОТАЦІЯ

Левицький Г.О. Диференційована хірургічна тактика при гострому тяжкому панкреатиті в залежності від прогнозування динаміки органної дисфункції. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина, спеціалізація "Хірургія". — Полтавський державний медичний університет, Полтава, 2025.

Гострий панкреатит залишається однією з найпоширеніших невідкладних станів в абдомінальній хірургії з частотою 33 – 74 випадки на 100 000 населення щорічно. Тяжкий перебіг спостерігається у 20 – 30% випадків та характеризується розвитком органної недостатності з летальністю 15 – 30%, що зростає до 40% при інфікованому панкреонекрозі. Органна недостатність є ключовим фактором прогнозу: персистуюча форма (≥ 48 годин) асоціюється з летальністю 20 – 30%, при мультиорганній недостатності – понад 50%. При цьому в ранню фазу превалює пошкодження підшлункової залози з розвитком системної запальної відповіді і цитокінового «шторму» з ураженням органів-мішеней та виникненням органної недостатності, а в пізню фазу – бактеріальна транслокація з розвитком місцевих ускладнень, включаючи інфікування панкреонекрозу.

Незважаючи на еволюцію хірургічної тактики від ранніх відкритих втручань до сучасного "step-up" підходу, прогнозування перебігу захворювання та вибір оптимальної лікувальної тактики залишається складним завданням. Існуючі прогностичні шкали (APACHE II, BISAP, SIRS) мають низьку позитивну прогностичну цінність (11 – 23%), не враховують гетерогенність перебігу органної недостатності та не дозволяють персоналізувати терміни і обсяг хірургічних втручань. Відсутні чіткі критерії для ранньої ідентифікації варіантів розвитку органної дисфункції та патерн-специфічні протоколи покрокового хірургічного лікування. Актуальним є дослідження нових предикторів тяжкого перебігу, зокрема середнього об'єму тромбоцитів (MPV) та тиреоїдного профілю, для розробки диференційованого алгоритму хірургічної тактики.

Метою дослідження було покращити результати лікування пацієнтів із гострим

панкреатитом помірно тяжкого і тяжкого ступеню за рахунок оптимізації термінів та обсягу хірургічних втручань у ранню та пізню фази з урахуванням прогнозування динаміки органної дисфункції.

Завдання дослідження:

1. Вивчити дані клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження, прогностичних шкал, синдрому низького трийодтироніну, виявити взаємозв'язок із органною недостатністю та несприятливим перебігом у хворих з тяжким гострим панкреатитом.

2. Ідентифікувати та охарактеризувати типові патерни органної недостатності при тяжкому гострому панкреатиті, визначити їх вплив на перебіг захворювання.

3. Удосконалити алгоритм покрокової хірургічної тактики в залежності від динаміки органної дисфункції з урахуванням визначених предикторів патернів органної недостатності та тиреоїдного профілю.

4. Оцінити особливості та результати лікування хворих на тяжкий гострий панкреатит при використанні персоналізованої патерн-орієнтованої хірургічної тактики, визначити її вплив на вибір типу та частоту виконання хірургічних втручань.

5. Провести аналіз клінічної ефективності впровадження патерн-орієнтованого підходу у лікуванні тяжкого гострого панкреатиту та його вплив на основні клінічні показники перебігу захворювання.

Дослідження проведено на базі центру торако-абдомінальної хірургії КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР» та включало 169 пацієнтів із помірно-тяжким і тяжким гострим панкреатитом (2014 – 2024 рр.). Дизайн дослідження передбачав ретроспективний (2014 – 2019 рр.) та проспективний (2020 – 2024 рр.) етапи. Група порівняння (n=82) включала підгрупу 1a без органної недостатності (n=41) та підгрупу 1b із органною недостатністю (n=41), на основі якої виявлено патерни ОН та розроблено диференційований алгоритм. Основна група (n=87) розділена на підгрупу 2a (n=51) для валідації прогностичної моделі та підгрупу 2b (n=36) для оцінки ефективності вдосконаленого алгоритму.

Комплексне обстеження включало клінічну оцінку, лабораторні дослідження,

візуалізацію (УЗД, КТ із контрастуванням), прогностичні шкали (BISAP, mMODS, SIRS, mCTSI). В основній групі додатково визначали тиреоїдний профіль (вТ3, вТ4, ТТГ). Для стандартизації збору даних розроблено інструмент APRES на базі Microsoft Access 2021. Статистичний аналіз проводився в XLSTAT Perpetual version 2021.2.2 (Addinsoft, Paris, France) із використанням агломераційної ієрархічної кластеризації, ROC-аналізу, логістичної регресії, факторного аналізу змішаних даних (FAMD/PCAmix), дерев класифікації CHAID.

Група порівняння та основна група були порівняними за основними клініко-демографічними характеристиками: вік – 45.0 (34.3-54.8) проти 46.0 (40.0-58.0) років ($p=0.139$), чоловіча стать – 74.4% проти 66.7% ($p=0.272$), ІМТ – 27.5 (24.2-30.5) проти 27.3 (24.2-33.0) кг/м^2 ($p=0.689$). Етіологія захворювання переважно була аліментарною (57.3% проти 64.4%) та алкогольною (30.5% проти 29.9%). В основній групі було більше пацієнтів з тяжким перебігом (66.7% проти 46.3%, $p=0.008$) та органною недостатністю (66.3% проти 50.0%, $p=0.028$).

Усім пацієнтам проводилась комплексна оцінка клінічних проявів, життєво важливих показників та лабораторних параметрів при госпіталізації, на 7-му, 14-ту та 21-шу добу. Діагностична програма включала УЗД, КТ із контрастуванням, рентгенологічне та ендоскопічне дослідження. Тяжкість захворювання оцінювалась за шкалами BISAP, модифікованою MODS, SIRS та модифікованим КТ індексом тяжкості (mCTSI).

В основній групі додатково визначались показники тиреоїдного профілю (вільний Т3, вільний Т4, ТТГ) та середній об'єм тромбоцитів (MPV). База даних APRES дозволила стандартизувати збір даних та автоматизувати розрахунки ключових показників.

У групі порівняння на основі комплексного аналізу клініко-лабораторних показників та перебігу захворювання у 41 пацієнта з органною недостатністю (підгрупа 1b) встановлено, що протягом перебігу захворювання епізоди персистуючої ОН були відмічені у 90.2% пацієнтів, транзиторна ОН розвинулась у 46.3%, рання (перші 48 годин) – у 34.1%, мультиорганна – у 31.7%. За системами: дихальна недостатність – 90.2%, ниркова – 34.1%, серцево-судинна – 24.4%. Серцево-судинна

ОН характеризувалась найвищою летальністю (30.0%) та найдовшою госпіталізацією (медіана 56.3 доби).

Методом агломераційної ієрархічної кластеризації ідентифіковано три патерни органної недостатності (внутрішньокласова варіація 67.02%, міжкласова – 32.98%), валідовані факторним аналізом змішаних даних із квадратичним навантаженням 0.703:

1. Ранній респіраторно-ренальний патерн (39.0%) характеризувався найранішим розвитком ОН (медіана 10.3 доби), ранньою ОН у 68.8%, переважанням персистуючих респіраторної (75.0%) та ниркової (31.3%) дисфункцій, найкоротшою госпіталізацією (23.6 ± 8.6 діб). При ранньому респіраторно-ренальному патерні 60% потребували респіраторної підтримки на 7-й день (найвища). Специфічні предиктори: лімфоцити $>1.87 \times 10^9/\text{л}$ (OR=9.81; 95% ДІ: 1.09-88.02), креатинін >102 мкмоль/л (OR=1.02; 95% ДІ: 1.00-1.04), ЧСС >96 уд/хв (OR=1.07; 95% ДІ: 0.99-1.15). Хірургічна тактика: найраніше дренування черевної порожнини на 8.0 добу (за даними групи порівняння), торакоцентез на 20.1 ± 35.1 добу, некректомія на 38.8 ± 33.5 добу, найвища інтенсивність втручань (3.07 ± 2.09 процедур/пацієнта).

2. Пізній респіраторний патерн (39.0%) відрізнявся відсутністю ранньої ОН, найпізнішим початком (медіана 38.5 діб), ізольованим ураженням дихальної системи (87.5%), найдовшою госпіталізацією (61.1 ± 27.2 діб). При пізньому респіраторному – лише 14% на 7 добу потребували додаткової респіраторної підтримки ($p=0.007$). Специфічні предиктори: ЧСС >95 уд/хв (OR=1.11; 95% ДІ: 1.03-1.20), жіноча стать (OR=10.0 для жінок порівняно з чоловіками), лімфоцити $1.66 - 1.87 \times 10^9/\text{л}$, наявність SIRS (60.9% пацієнтів). Хірургічна тактика відповідала step-up підходу: дренування черевної порожнини у 36% (7.6 ± 5.2 доби), дренування панкреатичних скупчень на 39.75 добу (за даними групи порівняння), некректомія у 21% (31.0 ± 6.1 доби), найнижча інтенсивність втручань (2.07 ± 2.09 процедур/пацієнта).

3. Ранній мультисистемний патерн (22.0%) характеризувався мультиорганним ураженням (серцево-судинна 77.8%, ниркова 77.8%, респіраторна 66.7%), множинними епізодами ОН (≥ 4 у 77.8%), найбільшою потребою у ВІТ (8.2 ± 5.0 діб). Специфічні предиктори: лімфоцити $>1.87 \times 10^9/\text{л}$ (OR=35.09; 95% ДІ:

1.78-690.93), артеріальна гіпертензія (OR=10.63; 91.7% пацієнтів), гемоглобін >134 г/л (OR=1.05; 95% ДІ: 1.00-1.10), парадоксальна брадикардія (ЧСС <85 уд/хв). При мультисистемному патерні 57% пацієнтів потребували екстрених операцій. Хірургічна тактика: максимальна потреба в дренованні черевної порожнини (71%, $p=0.038$) на 12.7 ± 10.7 добу, некректомія на 29.1 ± 23.3 добу, дреновання панкреатичних скупчень у 71% (30.3 ± 16.4 доби), плевральне дреновання у 36% (35.6 ± 5.2 доби).

Виявлено APFC-парадокс: прості перипанкреатичні скупчення частіше розвивались у пацієнтів без ОН ($p=0.041$), тоді як при ОН спостерігалась прискорена прогресія до некротичних скупчень.

ROC-аналіз виявив ключові предиктори: для виникнення ОН у пацієнтів з ГП – лімфоцити $>1.6\times10^9/\text{л}$ (AUC=0.718); для ранньої ОН – MPV ≥ 11.8 фл (AUC=0.816, $p<0.001$, чутливість 77.3%, специфічність 80.0%); для персистуючої ОН – ЧСС >90 уд/хв (AUC=0.638); для мультиорганної ОН – лімфоцити $>1.889\times10^9/\text{л}$ (AUC=0.746).

Розроблена двоетапна прогностична модель: перший етап використовує комплексні критерії оцінки високого ризику розвитку ОН (ЧСС >88 уд/хв, SIRS ≥ 1 , BISAP ≥ 1 , АСТ >54 Од/л, загальний білок <64 г/л), другий – ієрархічний алгоритм диференціації патернів. При валідації на підгрупі 2а (n=51) модифікована модель підвищила чутливість виявлення ОН із 46.2% до 94.9%, класифікацію за патернами – із 33.3% до 74.5%, загальну точність – до 84.3%.

Тиреоїдний профіль виявив патерн-специфічні відмінності: Т4 ($p=0.087$) та ТТГ ($p=0.061$), інтеграція яких як третього рівня класифікації дозволила досягти 98% ідентифікації. У групі низького ризику (15.7%) виявлено розвиток пізньої ОН у 25% після 14 доби, що обґрунтувало динамічний моніторинг із критеріями рестратифікації: поява SIRS, зниження гемоглобіну >20 г/л, SII >2000 .

Проспективне застосування алгоритму виявило необхідність корекції термінів втручань: надраннє дреновання черевної порожнини при респіраторно-ренальному патерні (3.9 ± 2.2 доби, $p=0.039$ проти 8.0 діб, $p=0.018$), раніше дреновання панкреатичних скупчень при пізньому респіраторному (24.4 ± 16.4 проти 39.75 діб).

Застосування вдосконаленого алгоритму в підгрупі 2b (n=36)

продemonструвало зменшення частоти ОН з 100% до 66.7% ($p < 0.0001$), персистуючої ОН – з 90.2% до 50.0% ($OR = 0.11$, $p < 0.0001$), мультиорганної ОН – з 31.7% до 5.6% ($p = 0.004$). Порівняно з підгрупою 1b тривалість госпіталізації зменшилася на 13,9 дня (-31,5%; $p = 0,015$), частота оперативних втручань – на 41% ($p = 0,037$), а частота черезшкірних аспірацій рідинних скупчень була вищою у 2,43 рази ($OR\ 2,43$; 95% ДІ 1,02–5,79; $p = 0,045$).

Ефективність була патерн-специфічною: найбільше скорочення госпіталізації при пізньому респіраторному патерні (27.1 день, $p = 0.009$), елімінація летальності при ранньому респіраторно-ренальному (0% проти 12.5%), зменшення персистуючої ОН при мультисистемному з 88.9% до 33.3% ($p = 0.008$). У 33.3% пацієнтів вдалося запобігти розвитку органної недостатності незважаючи на високий ризик при госпіталізації.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі виконано теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективності лікування пацієнтів із гострим панкреатитом помірно тяжкого і тяжкого ступеню шляхом розробки та впровадження концепції патерн-орієнтованого прогнозування перебігу органної недостатності.

1. У хворих із тяжким гострим панкреатитом встановлено високу прогностичну цінність $MPV \geq 11.8$ фл ($AUC = 0.816$, $p < 0.001$) для ранньої органної недостатності з чутливістю 77.3% та специфічністю 80.0%, лімфоцитів $> 1.6 \times 10^9/\text{л}$ ($AUC = 0.718$, $p < 0.001$) для виникнення ОН та лімфоцитів $> 1.889 \times 10^9/\text{л}$ ($AUC = 0.746$, $p = 0.001$) для мультиорганної недостатності.
2. На основі комплексного аналізу ідентифіковано три патерни органної недостатності: ранній респіраторно-ренальний (39.0%), пізній респіраторний (39.0%) та ранній мультисистемний (22.0%), що достовірно відрізняються за часом виникнення (медіана 10.3, 38.5 та 3.0 діб відповідно, $p < 0.001$), залученими системами органів, характером локальних ускладнень та тривалістю госпіталізації (23.6, 61.1 та 50.2 діб відповідно, $p < 0.001$).
3. Розроблена двоетапна прогностична модель із комплексними критеріями

першого етапу та ієрархічним алгоритмом диференціації патернів забезпечила підвищення чутливості виявлення ОН з 46.2% до 94.9%, успішну класифікацію 74.5% пацієнтів за патернами (проти 33.3% оригінальної моделі) із загальною точністю 84.3%.

4. Запропонована персоналізована патерн-орієнтована хірургічна тактика з диференційованим застосуванням step-up підходу дозволила збільшити частоту черезшкірних аспірацій рідинних скупчень у 2.43 рази ($p=0.045$), зменшити кількість оперативних втручань на 41% ($p=0.037$) із оптимізацією термінів втручань для кожного патерну.
5. Впровадження патерн-орієнтованого підходу запобігло розвитку органної недостатності у 33.3% пацієнтів високого ризику, знизило частоту персистуючої ОН із 90.2% до 50.0% ($p<0.0001$), мультиорганної ОН з 31.7% до 5.6% ($p=0.004$), скоротило тривалість госпіталізації на 13.9 днів (31.5%, $p=0.015$) та летальності на 3.9% ($p=0.717$).

Ключові слова: гострий панкреатит, панкреонекроз, органна недостатність, мультиорганна недостатність, запалення, асептичне запалення, синдром низького трийодтироніну, тяжкість стану, перитоніт, середній об'єм тромбоцитів, інфекція, перипанкреатичні рідинні скупчення, прогнозування перебігу, тактика, абдомінальний біль.

ABSTRACT

Levytskyi H.O. Differentiated surgical tactics in severe acute pancreatitis based on predicting organ dysfunction dynamics. — Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in speciality 222 — Medicine, specialisation "Surgery". — Poltava State Medical University, Poltava, 2025.

Acute pancreatitis remains one of the most common emergency conditions in abdominal surgery with an incidence of 33 – 74 cases per 100,000 population annually. Severe course occurs in 20 – 30% of cases and is characterised by the development of organ failure with mortality of 15 – 30%, increasing to 40% in infected pancreonecrosis. Organ failure is a key prognostic factor: persistent form (≥ 48 hours) is associated with mortality of 20 – 30%, whilst in multi-organ failure it exceeds 50%. In the early phase, pancreatic injury predominates with development of systemic inflammatory response and cytokine "storm" affecting target organs and causing organ failure, whilst in the late phase, bacterial translocation occurs with development of local complications, including infected pancreonecrosis.

Despite the evolution of surgical tactics from early open interventions to the modern "step-up" approach, predicting disease progression and selecting optimal treatment strategy remains challenging. Existing prognostic scales (APACHE II, BISAP, SIRS) have low positive predictive value (11 – 23%), do not account for the heterogeneity of organ failure progression, and do not allow personalisation of timing and extent of surgical interventions. Clear criteria for early identification of organ dysfunction development patterns and pattern-specific step-up surgical treatment protocols are lacking. Investigation of new predictors of severe course, particularly mean platelet volume (MPV) and thyroid profile, is relevant for developing a differentiated algorithm of surgical tactics.

Aim of the Study

To improve treatment outcomes in patients with moderately severe and severe acute pancreatitis through optimisation of timing and extent of surgical interventions in early and late phases, accounting for prediction of organ dysfunction dynamics.

Study objectives:

1. To investigate clinical-laboratory and instrumental examination data, prognostic scales, low triiodothyronine syndrome, and identify relationships with organ failure and unfavourable course in patients with severe acute pancreatitis.
2. To identify and characterise typical patterns of organ failure in severe acute pancreatitis and determine their impact on disease progression.
3. To improve the step-up surgical tactics algorithm based on organ dysfunction dynamics, accounting for identified predictors of organ failure patterns and thyroid profile.
4. To evaluate features and treatment outcomes in severe acute pancreatitis patients using personalised pattern-oriented surgical tactics, determining its impact on choice of type and frequency of surgical interventions.
5. To analyse clinical effectiveness of implementing a pattern-oriented approach in severe acute pancreatitis treatment and its impact on main clinical indicators of disease progression.

The study was conducted at the Centre for Thoraco-abdominal Surgery, M.V. Sklifosovsky Poltava Regional Clinical Hospital, and included 169 patients with moderately severe and severe acute pancreatitis (2014 – 2024). Study design included retrospective (2014 – 2019) and prospective (2020 – 2024) phases. The comparison group (n=82) included subgroup 1a without organ failure (n=41) and subgroup 1b with organ failure (n=41), based on which OF patterns were identified and a differentiated algorithm developed. The main group (n=87) was divided into subgroup 2a (n=51) for prognostic model validation and subgroup 2b (n=36) for evaluating the improved algorithm's effectiveness.

Comprehensive examination included clinical assessment, laboratory investigations, imaging (ultrasound, contrast-enhanced CT), prognostic scales (BISAP, mMODS, SIRS, mCTSI). In the main group, thyroid profile (fT3, fT4, TSH) was additionally determined. The APRES tool based on Microsoft Access 2021 was developed for standardised data collection. Statistical analysis was performed in XLSTAT Perpetual version 2021.2.2 (Addinsoft, Paris, France) using agglomerative hierarchical clustering, ROC analysis,

logistic regression, factor analysis of mixed data (FAMD/PCAmix), and CHAID classification trees.

The comparison and main groups were comparable in basic clinical-demographic characteristics: age – 45.0 (34.3-54.8) vs 46.0 (40.0-58.0) years ($p=0.139$), male sex – 74.4% vs 66.7% ($p=0.272$), BMI – 27.5 (24.2-30.5) vs 27.3 (24.2-33.0) kg/m² ($p=0.689$). Disease aetiology was predominantly alimentary (57.3% vs 64.4%) and alcoholic (30.5% vs 29.9%). The main group had more patients with severe course (66.7% vs 46.3%, $p=0.008$) and organ failure (66.3% vs 50.0%, $p=0.028$).

All patients underwent comprehensive assessment of clinical manifestations, vital signs, and laboratory parameters at admission, on days 7, 14, and 21. The diagnostic programme included ultrasound, contrast-enhanced CT, radiological and endoscopic examination. Disease severity was assessed using BISAP, modified MODS, SIRS scales and modified CT severity index (mCTSI).

In the main group, thyroid profile indicators (free T3, free T4, TSH) and mean platelet volume (MPV) were additionally determined. The APRES database enabled standardised data collection and automated calculation of key indicators.

In the comparison group, based on comprehensive analysis of clinical-laboratory indicators and disease course in 41 patients with organ failure (subgroup 1b), it was established that during disease progression, episodes of persistent OF were noted in 90.2% of patients, transient OF developed in 46.3%, early (first 48 hours) in 34.1%, multi-organ in 31.7%. By systems: respiratory failure – 90.2%, renal – 34.1%, cardiovascular – 24.4%. Cardiovascular OF was characterised by highest mortality (30.0%) and longest hospitalisation (median 56.3 days).

Using agglomerative hierarchical clustering, three organ failure patterns were identified (within-class variation 67.02%, between-class 32.98%), validated by factor analysis of mixed data with quadratic loading 0.703:

1. Early respiratory-renal pattern (39.0%) was characterised by earliest OF development (median 10.3 days), early OF in 68.8%, predominance of persistent respiratory (75.0%) and renal (31.3%) dysfunctions, shortest hospitalisation (23.6 ± 8.6 days). In early respiratory-renal pattern, 60% required respiratory support on day 7 (highest). Specific

predictors: lymphocytes $>1.87 \times 10^9/L$ (OR=9.81; 95% CI: 1.09-88.02), creatinine $>102 \mu\text{mol/L}$ (OR=1.02; 95% CI: 1.00-1.04), heart rate $>96 \text{ bpm}$ (OR=1.07; 95% CI: 0.99-1.15). Surgical tactics: earliest abdominal drainage on day 8.0 (per comparison group data), thoracocentesis on 20.1 ± 35.1 days, necrosectomy on 38.8 ± 33.5 days, highest intervention intensity (3.07 ± 2.09 procedures/patient).

2. Late respiratory pattern (39.0%) was distinguished by absence of early OF, latest onset (median 38.5 days), isolated respiratory system involvement (87.5%), longest hospitalisation (61.1 ± 27.2 days). In late respiratory pattern, only 14% on day 7 required additional respiratory support ($p=0.007$). Specific predictors: heart rate $>95 \text{ bpm}$ (OR=1.11; 95% CI: 1.03-1.20), female sex (OR=10.0 for women compared to men), lymphocytes $1.66 - 1.87 \times 10^9/L$, presence of SIRS (60.9% of patients). Surgical tactics followed step-up approach: abdominal drainage in 36% (7.6 ± 5.2 days), pancreatic collection drainage on day 39.75 (per comparison group data), necrosectomy in 21% (31.0 ± 6.1 days), lowest intervention intensity (2.07 ± 2.09 procedures/patient).

3. Early multisystem pattern (22.0%) was characterised by multi-organ involvement (cardiovascular 77.8%, renal 77.8%, respiratory 66.7%), multiple OF episodes (≥ 4 in 77.8%), greatest ICU requirement (8.2 ± 5.0 days). Specific predictors: lymphocytes $>1.87 \times 10^9/L$ (OR=35.09; 95% CI: 1.78-690.93), arterial hypertension (OR=10.63; 91.7% of patients), haemoglobin $>134 \text{ g/L}$ (OR=1.05; 95% CI: 1.00-1.10), paradoxical bradycardia (heart rate $<85 \text{ bpm}$). In multisystem pattern, 57% of patients required emergency operations. Surgical tactics: maximum need for abdominal drainage (71%, $p=0.038$) on 12.7 ± 10.7 days, necrosectomy on 29.1 ± 23.3 days, pancreatic collection drainage in 71% (30.3 ± 16.4 days), pleural drainage in 36% (35.6 ± 5.2 days).

The APFC paradox was identified: simple peripancreatic collections more frequently developed in patients without OF ($p=0.041$), whilst with OF, accelerated progression to necrotic collections was observed.

ROC analysis revealed key predictors: for OF occurrence in AP patients – lymphocytes $>1.6 \times 10^9/L$ (AUC=0.718); for early OF – MPV $\geq 11.8 \text{ fL}$ (AUC=0.816, $p<0.001$, sensitivity 77.3%, specificity 80.0%); for persistent OF – heart rate $>90 \text{ bpm}$ (AUC=0.638); for multi-organ OF – lymphocytes $>1.889 \times 10^9/L$ (AUC=0.746).

A two-stage prognostic model was developed: the first stage uses comprehensive criteria for assessing high OF development risk (heart rate >88 bpm, SIRS $\geq$ 1, BISAP $\geq$ 1, AST>54 U/L, total protein<64 g/L), the second – hierarchical algorithm for pattern differentiation. Upon validation in subgroup 2a (n=51), the modified model increased OF detection sensitivity from 46.2% to 94.9%, pattern classification from 33.3% to 74.5%, overall accuracy to 84.3%.

Thyroid profile revealed pattern-specific differences: T4 (p=0.087) and TSH (p=0.061), integration of which as a third classification level achieved 98% identification. In the low-risk group (15.7%), late OF development was detected in 25% after day 14, justifying dynamic monitoring with restratification criteria: SIRS appearance, haemoglobin decrease >20 g/L, SII >2000.

Prospective algorithm application revealed the need for intervention timing correction: ultra-early abdominal drainage in respiratory-renal pattern (3.9 $\pm$ 2.2 days, p=0.039 vs 8.0 days, p=0.018), earlier pancreatic collection drainage in late respiratory pattern (24.4 $\pm$ 16.4 vs 39.75 days).

Application of the improved algorithm in subgroup 2b (n=36) demonstrated reduction in OF frequency from 100% to 66.7% (p<0.0001), persistent OF from 90.2% to 50.0% (OR=0.11, p<0.0001), multi-organ OF from 31.7% to 5.6% (p=0.004). Compared to subgroup 1b, hospitalisation duration decreased by 13.9 days (-31.5%; p=0.015), surgical intervention frequency by 41% (p=0.037), whilst percutaneous aspiration of fluid collections was 2.43 times higher (OR 2.43; 95% CI 1.02–5.79; p=0.045).

Effectiveness was pattern-specific: greatest hospitalisation reduction in late respiratory pattern (27.1 days, p=0.009), mortality elimination in early respiratory-renal (0% vs 12.5%), persistent OF reduction in multisystem from 88.9% to 33.3% (p=0.008). In 33.3% of patients, organ failure development was prevented despite high risk at admission.

CONCLUSIONS

This dissertation presents a theoretical generalisation and proposes a novel solution to a relevant scientific challenge – improving treatment effectiveness in patients with moderately severe and severe acute pancreatitis through the development and implementation of a pattern-oriented concept for predicting organ failure course.

1. In patients with severe acute pancreatitis, high prognostic value was established for $MPV \geq 11.8 \text{ fL}$ ($AUC=0.816$, $p<0.001$) for early organ failure with sensitivity 77.3% and specificity 80.0%, lymphocytes $>1.6 \times 10^9/L$ ($AUC=0.718$, $p<0.001$) for OF occurrence, and lymphocytes $>1.889 \times 10^9/L$ ($AUC=0.746$, $p=0.001$) for multi-organ failure.
2. Based on comprehensive analysis, three organ failure patterns were identified: early respiratory-renal (39.0%), late respiratory (39.0%), and early multisystem (22.0%), significantly differing in onset time (median 10.3, 38.5, and 3.0 days respectively, $p<0.001$), affected organ systems, local complication characteristics, and hospitalisation duration (23.6, 61.1, and 50.2 days respectively, $p<0.001$).
3. The developed two-stage prognostic model with comprehensive first-stage criteria and hierarchical pattern differentiation algorithm provided increased OF detection sensitivity from 46.2% to 94.9%, successful pattern classification of 74.5% of patients (vs 33.3% in original model) with overall accuracy of 84.3%.
4. The proposed personalised pattern-oriented surgical tactics with differentiated step-up approach application increased percutaneous aspiration frequency of fluid collections by 2.43 times ($p=0.045$), reduced surgical interventions by 41% ($p=0.037$) with optimised intervention timing for each pattern.
5. Implementation of the pattern-oriented approach prevented organ failure development in 33.3% of high-risk patients, reduced persistent OF frequency from 90.2% to 50.0% ($p<0.0001$), multi-organ OF from 31.7% to 5.6% ($p=0.004$), shortened hospitalisation by 13.9 days (31.5%, $p=0.015$), and mortality by 3.9% ($p=0.717$).

Keywords: acute pancreatitis, pancreatic necrosis, organ failure, multiple organ failure, inflammation, aseptic inflammation, low triiodothyronine syndrome, severity of condition, peritonitis, mean platelet volume, infection, peripancreatic fluid collections, prognosis prediction, tactics, abdominal pain.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Levytskyi H, Sheiko V. Predicting the dynamics of organ failure in patients with acute pancreatitis depending on the mean platelet volume. Surg Open Sci. 2024;19:166-71.
2. Levytskyi HO, Sheiko VD. Clinical and Prognostic Characteristics of Organ Failure Patterns in Acute Pancreatitis. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24(4):91-6.

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Levytskyi H, Sheiko V. The Use of Artificial Intelligence Models for Predicting the Dynamics of Acute Pancreatitis Progression. Ukrainian Medical Journal. 2024;163(5).

Список праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Левицький Г. Роль респіраторної недостатності в ранній фазі тяжкого гострого панкреатиту. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «МЕДИЧНА НАУКА – 2022»; Полтава: Полтавський державний медичний університет; 2022. р. 57-8.
2. Левицький Г. Оцінка динаміки органної недостатності при тяжкому гострому панкреатиті з використанням біохімічних маркерів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «МЕДИЧНА НАУКА – 2023»; Полтава: Полтавський державний медичний університет; 2023. р. 60-1.
3. Левицький Г. MPV у прогнозуванні ранньої мультиорганної недостатності при гострому панкреатиті. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «МЕДИЧНА НАУКА – 2024»; Полтава: Полтавський державний медичний університет; 2024. р. 47-8.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ABSTRACT	9
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	15
ЗМІСТ	16
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	21
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	35
1.1. Сучасні аспекти діагностики та лікування гострого панкреатиту	35
1.2. Особливості етіології та її вплив на перебіг захворювання.....	36
1.3. Органна недостатність як ключовий фактор тяжкості	37
1.3.1. Транзиторна проти персистуючої ОН	39
1.3.2. Моно- проти мультиорганної недостатності	39
1.3.3. Часові характеристики розвитку ОН	40
1.4. Прогнозування перебігу гострого панкреатиту	40
1.4.1. Традиційні шкали оцінки тяжкості гострого панкреатиту.....	41
1.4.2. Біомаркери запалення та органної дисфункції	42
1.4.3. КТ/МРТ критерії оцінки локальних ускладнень	46
1.4.4. Роль тиреоїдних гормонів як прогностичних маркерів.....	48
1.5. Еволюція хірургічної тактики при гострому панкреатиті.....	50
1.5.1. Від ранніх відкритих втручань до step-up підходу.....	50
1.5.2. Роль мініінвазивних та ендоскопічних методів	51
1.5.3. Еволюція підходів до вибору термінів та типів хірургічних втручань при гострому панкреатиті.....	52
1.6. Індивідуалізація хірургічної тактики при гострому панкреатиті.....	54
1.7. Концепція патерн-орієнтованого підходу.....	54
1.7.1. Варіанти клінічного перебігу ГП	54
1.8. Диференційована тактика лікування	56
1.9. Висновок до Розділу 1	57
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	58
2.1. Дизайн та етапи дослідження.....	58

2.2.	Критерії включення:.....	58
2.3.	Характеристика досліджуваної вибірки пацієнтів.....	62
2.4.	Методи клінічного обстеження пацієнтів.....	65
2.5.	Методи збору та аналізу даних.	72
2.6.	Список використаних літературних джерел:.....	79
РОЗДІЛ 3. ДИНАМІКА ПЕРЕБІГУ ОРГАННОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТЯЖКИМ ГОСТРИМ ПАНКРЕАТИТОМ.....		81
3.1.	Порівняльна характеристика клінічних та лабораторних показників у пацієнтів групи порівняння залежно від наявності органної недостатності	81
3.2.	Динаміка клініко-лабораторних показників у пацієнтів із гострим панкреатитом залежно від наявності органної недостатності.....	85
3.3.	Динаміка розвитку локальних ускладнень гострого панкреатиту в групі порівняння залежно від наявності органної недостатності	92
3.4.	Оцінка динаміки органної недостатності у різні фази перебігу гострого панкреатиту.....	95
3.5.	Оцінка характеру і перебігу ОН у пацієнтів групи порівняння.....	99
3.6.	Аналіз предикторів ранньої органної недостатності	102
3.6.1.	Аналіз предикторів персистуючої органної недостатності.....	104
3.6.2.	Аналіз предикторів мультиорганної недостатності у пацієнтів із гострим панкреатитом	105
3.6.3.	Оцінка клінічних результатів залежно від характеристик органної недостатності	106
3.7.	Розробка та валідація патернів органної недостатності при гострому панкреатиті.....	107
3.7.1.	Валідація патернів методом факторного аналізу змішаних даних.....	113
3.7.2.	Порівняльний аналіз патернів органної недостатності	115
3.8.	Ідентифікація диференційних критеріїв патернів органної недостатності .	119
3.8.1.	Побудова мультиноміальної логістичної регресійної моделі для прогнозування патернів органної недостатності	123
3.8.2.	Визначення оптимальних порогових значень предикторів методом дерева рішень.....	126
3.9.	Диференційований покроковий алгоритм лікування гострого панкреатиту на основі патернів органної недостатності.....	130
3.9.1.	Структура та принципи побудови алгоритму.....	130

3.9.2.	Патерн-специфічні лікувальні протоколи.....	134
3.9.3.	Критерії переходу між етапами лікування та модифікації тактики	136
3.10.	Обмеження та перспективи практичного застосування прогностичної моделі	137
3.11.	Висновки до Розділу 3	139
РОЗДІЛ 4. ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ТА ПЕРЕБІГУ ОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ТЯЖКОМУ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ		141
4.1.	Загальна характеристика основної групи дослідження.....	141
4.2.	Порівняльний аналіз підгруп дослідження.....	142
4.2.1.	Порівняння демографічних та клінічних показників	142
4.2.2.	Порівняння лабораторних показників.....	143
4.2.3.	Характеристика органної недостатності	144
4.3.	Валідація оригінальної прогностичної моделі визначення патернів органної недостатності	145
4.4.	Оптимізація порогових значень предикторів за результатами ROC-аналізу....	148
4.4.1.	Аналіз предикторів першого етапу на підгрупі 2а.....	148
4.4.2.	Інверсні предиктори та їх клінічне значення.....	149
4.4.3.	Предиктори з нелінійною залежністю.....	149
4.4.4.	Порівняння з пороговими значеннями оригінальної моделі.....	149
4.4.5.	Комплексні критерії для первинного скринінгу.....	150
4.5.	Розробка альтернативної моделі першого етапу на основі логістичної регресії.....	150
4.6.	Розробка алгоритму диференціації патернів органної недостатності (другий етап)	152
4.7.	Порівняльна оцінка ефективності оригінальної та модифікованої моделей	155
4.7.1.	Застосування тиреоїдного профілю для уточнення невизначених випадків	157
4.7.2.	Характеристика пацієнтів з низьким ризиком ОН та обґрунтування динамічного моніторингу.....	158
4.8.	Результати пілотного застосування покрокового алгоритму лікування гострого панкреатиту на основі патернів органної недостатності	160

4.8.1.	Верифікація клініко-лабораторних відмінностей між патернами органної недостатності у проспективній когорті	160
4.9.	Оптимізація диференційованого алгоритму лікування на основі патернів органної недостатності	164
4.10.	Модифікований диференційований алгоритм лікування гострого панкреатиту на основі патернів органної недостатності	168
4.11.	Обмеження дослідження та клінічні імплікації	171
4.12.	Висновки до розділу 4	172
РОЗДІЛ 5.	КОРЕКЦІЯ І ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ДИНАМІКИ ОРГАННОЇ ДИСФУНКЦІЇ	174
5.1.	Методологія порівняльного дослідження ефективності вдосконаленого алгоритму	174
5.1.1.	Дизайн дослідження та критерії включення	174
5.1.2.	Імплементация вдосконаленого алгоритму в підгрупі 2b	174
5.1.3.	Аналіз протокольних відхилень	175
5.2.	Порівняльна характеристика базових показників підгруп	176
5.2.1.	Демографічні та клінічні характеристики	176
5.2.2.	Розподіл за патернами органної недостатності	177
5.3.	Порівняльна характеристика базових показників підгруп	177
5.3.1.	Демографічні та клінічні характеристики	177
5.3.2.	Розподіл за патернами органної недостатності	178
5.4.	Клінічна ефективність удосконаленого алгоритму: основні результати	179
5.4.1.	Вплив на виживання пацієнтів	179
5.4.2.	Профілактика та контроль органної недостатності	180
5.5.	Патерн-специфічний аналіз результатів	181
5.5.1.	Ранній респіраторно-ренальний патерн	181
5.5.2.	Пізній респіраторний патерн	181
5.5.3.	Ранній мультисистемний патерн	182
5.6.	Аналіз хірургічної тактики та локальних ускладнень	183
5.6.1.	Структура хірургічних втручань	183
5.6.2.	Еволюція локальних ускладнень	184
5.7.	Оцінка залежності ефективності лікування від патерну ОН	185
5.7.1.	Стратифікований аналіз летальності	185

5.7.2.	Аналіз тривалості госпіталізації за патернами	185
5.8.	Економічний аналіз	187
5.9.	Висновки до розділу 5	187
РОЗДІЛ 6.	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	189
6.1.	Концепція патернів органної недостатності	189
6.2.	Прогностичні маркери та модель ранньої стратифікації	189
6.3.	Патерн-специфічна хірургічна тактика	190
6.4.	Клінічна ефективність патерн-орієнтованого підходу	191
6.5.	Роль тиреоїдного профілю	191
6.6.	Обмеження дослідження	191
6.7.	Перспективи подальших досліджень	192
	Список використаних літературних джерел:	196

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

ВІТ – відділення інтенсивної терапії

ГП – гострий панкреатит

ГНП – гострий некротичний панкреатит

ДВЗ-синдром – дисеміноване внутрішньосудинне згортання

ДІ – довірчий інтервал

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

КП – комунальне підприємство

КТ – комп'ютерна томографія

МОН – мультиорганна недостатність

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МРХПГ – магнітно-резонансна холангіопанкреатографія

НДІ ГІОРПФ – Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних
основ розвитку патології та фармакогенетики

ОН – органна недостатність

Патерн ОН – характерний варіант перебігу органної недостатності при
гострому панкреатиті

ПДМУ – Полтавський державний медичний університет

ПЗ – підшлункова залоза

ПОКЛ – Полтавська обласна клінічна лікарня

ПОР – Полтавська обласна рада

САТ – систолічний артеріальний тиск

Синдром низького Т3 – зниження рівня загального трийодтироніну нижче 1.2
нмоль/л при нормальному рівні ТТГ

СУБД – система управління базами даних

ТГП – тяжкий гострий панкреатит

ТТГ – тиреотропний гормон

УЗД – ультразвукове дослідження

ЕРХПГ – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія

ЕУЗД – ендоскопічна ультразвукова діагностика

ЧД – частота дихання

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

АНС – агломераційна ієрархічна кластеризація (Agglomerative Hierarchical Clustering); метод виявлення природних групувань даних шляхом послідовного об'єднання найбільш подібних спостережень

AKIN – Acute Kidney Injury Network (мережа гострого пошкодження нирок)

ANC – Acute Necrotic Collection (гострі некротичні скупчення)

APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (шкала оцінки фізіологічного стану та хронічних захворювань)

APFC – Acute Peripancreatic Fluid Collection (гострі перипанкреатичні рідинні скупчення)

APRES – спеціальний інструмент для збору й аналізу даних на базі Microsoft Access 2021

APP – псевдокісти підшлункової залози

APPRENTICE – Acute Pancreatitis Patient Registry to Examine Novel Therapies in Clinical Experience (реєстр пацієнтів з гострим панкреатитом для вивчення нових терапевтичних підходів)

AUC – Area Under Curve (площа під ROC-кривою)

BISAP – Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (індекс оцінки тяжкості гострого панкреатиту біля ліжка хворого)

BUN – Blood Urea Nitrogen (азот сечовини крові)

CHAID – автоматичне виявлення взаємодій на основі хі-квадрат (Chi-square Automatic Interaction Detection)

CI – Confidence Interval (довірчий інтервал)

CRP – С-реактивний білок

CXCL4 – хемокін, фактор тромбоцитів 4

DBC – Determinant-Based Classification (класифікація тяжкості гострого панкреатиту на основі детермінант)

EDTA – етилендіамінтетраоцтова кислота

EUS – Endoscopic Ultrasound (ендоскопічне ультразвукове дослідження)

FAMD/PCAmix – факторний аналіз змішаних даних (Factor Analysis of Mixed Data / Principal Component Analysis of Mixed Data)

FiO₂ – фракція кисню у вдихуваному повітрі

HMGB1 – High Mobility Group Box 1 (білок високої мобільності групи 1)

HR – Hazard Ratio (співвідношення ризиків)

HSP70, HSP90 – білки теплового шоку 70 і 90

ICH GCP – International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice (Міжнародна конференція з гармонізації належної клінічної практики)

IL – інтерлейкін

LR $\pm$ – Likelihood Ratio (відношення правдоподібності, позитивне та негативне)

LOINC – Logical Observation Identifiers Names and Codes (логічні ідентифікатори, назви та коди спостережень)

MAP – середній артеріальний тиск

MAPK – Mitogen-Activated Protein Kinase (мітоген-активована протеїнкіназа)

MARPN – Minimal Access Retroperitoneal Pancreatic Necrosectomy (мінімально інвазивна ретроперитонеальна панкреатична некректомія)

MCA – Multiple Correspondence Analysis (множинний аналіз відповідностей)

MCP-1 – Monocyte Chemoattractant Protein-1 (моноцитарний хемоатрактантний білок-1)

MCV – Mean Corpuscular Volume (середній об'єм еритроцита)

mCTSI – Modified CT Severity Index (модифікований КТ індекс тяжкості)

mMODS – модифікована шкала мультиорганної дисфункції

MPV – Mean Platelet Volume (середній об'єм тромбоцитів)

NAPP – неальбумінові білки плазми

NEMSIS – National Emergency Medical Services Information System
(національна інформаційна система екстреної медичної допомоги)

NF- κ B – ядерний фактор-каппа В

NLRP3 – NOD-like receptor protein 3 (NOD-подібний рецептор білок 3)

NLR – Neutrophil to Lymphocyte Ratio (співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів)

NPV – Negative Predictive Value (негативна прогностична цінність)

NTIS – Nonthyroidal Illness Syndrome (нетиреоїдний хворобливий синдром)

OR – Odds Ratio (відношення шансів)

PEP – Post-ERCP Pancreatitis (пост-ЕРХПГ панкреатит)

PMCA – плазматична мембрана Ca^{2+} -ATPase

PPV – Positive Predictive Value (позитивна прогностична цінність)

RAC – Revised Atlanta Classification (переглянута класифікація Атланти)

RAGE – Receptor for Advanced Glycation End Products (рецептор кінцевих продуктів прогресуючого глікування)

RaO₂ – тиск розчиненого кисню в артеріальній крові

ROC – Receiver Operating Characteristic (операційна характеристика приймача)

ROS – Reactive Oxygen Species (реактивні форми кисню)

RyRs – Ryanodine Receptors (ріанодинові рецептори)

SD – Standard Deviation (стандартне відхилення)

SERCA – Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase (саркоплазматичний ретикулум Ca^{2+} -ATPase)

SII – Systemic Inflammatory and Immune Index (системний запальний та імунний індекс)

SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome (синдром системної запальної відповіді)

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment (послідовна оцінка органної недостатності)

SpO₂ – насичення артеріальної крові киснем

SR – саркоплазматичний ретикулум

Step-up підхід – ступінчастий підхід до лікування з поступовим збільшенням інвазивності втручань

T3 – трийодтиронін

T4 – тироксин

TLR-4 – Toll-like Receptor 4 (Toll-подібний рецептор 4)

TNF- α – Tumor Necrosis Factor alpha (фактор некрозу пухлин альфа)

UGT1A3 – UDP-глюкуронозилтрансфераза 1A3

VARD – Video-Assisted Retroperitoneal Debridement (відеоасистоване ретроперитонеальне дебрідкування)

WOPN – Walled-Off Pancreatic Necrosis (відмежований панкреатичний некроз)

WSES – World Society of Emergency Surgery (Всесвітнє товариство невідкладної хірургії)

XLSTAT – статистичний програмний пакет для аналізу даних

χ^2 – критерій хі-квадрат

ВСТУП

За останні десятиліття частота захворювання на гострий панкреатит (ГП) суттєво зросла і становить від 33 до 74 випадків на 100000 населення на рік. Актуальні епідеміологічні дослідження 2022 – 2023 років демонструють подальше зростання захворюваності в середньому на 2,5% щорічно, з більш вираженою тенденцією у країнах Східної Європи – до 3,8%. За даними МОЗ України, захворюваність на гострий панкреатит в Україні складає 67 – 70 випадків на 100000 населення, з варіативністю від 28 до 124 залежно від регіону, що значно перевищує середньоєвропейські показники. Особливо тривожною є динаміка зростання частки тяжкого гострого панкреатиту – за даними національного реєстру, вона збільшилась з 17,5% у 2020 році до 21,8% у 2023 році.

Порівняльний аналіз рівня смертності в різних країнах, проведений міжнародною дослідницькою групою APPRENTICE у 2022 році, підтвердив, що незважаючи на вищі показники захворюваності в Північній Америці порівняно з Європою, смертність залишається порівнянною і становить 1 – 16 випадків на 100000 населення на рік. При цьому 42 – 56% випадків смерті від ГП відбувається протягом перших 2 тижнів захворювання, що підкреслює критичну важливість ранньої діагностики та прогнозування перебігу захворювання.

У 2020 році була оновлена переглянута Атлантська класифікація 2012 року, яка чітко визначила діагностичні критерії для ГП, включаючи встановлення початку захворювання, розрізнення морфологічних типів та виділення окремих фаз перебігу. Рання фаза характеризується дисбактеріозом кишечника, бактеріальною транслокацією та зниженням регуляції імунних реакцій із системною запальною відповіддю на пошкодження підшлункової залози (ПЗ) і відповідає першому тижню з моменту початку болю в животі. Смерть у цей період настає переважно через мультиорганну недостатність внаслідок тяжкої системної запальної реакції. Пізня фаза охоплює увесь перебіг захворювання після першого тижня і включає розвиток місцевих та системних ускладнень [1]. Часто в цю фазу смертельні випадки відбуваються через вторинні ускладнення у вигляді інфекційного

(пери)панкреонекрозу та другої хвилі органної дисфункції. При інфікуванні некрозів ПЗ смертність збільшується вдвічі.

Тяжкий гострий панкреатит (ТГП) виникає в 20 – 30% випадків і характеризується лікарняною смертністю в 15%. Більшість випадків ТГП мають некротизуючий характер, тоді як тільки 1 – 3% інтерстиціально-набрякових форм ГП прогресують до важкого перебігу. Згідно з класифікацією тяжкості гострого панкреатиту на основі детермінант (DBC) і переглянутої Атлантської класифікації 2012 (RAC), одним з ключових елементів визначення ступеня тяжкості ГП є тривалість органної недостатності та локальні зміни, такі як (пери)панкреонекроз. Для встановлення помірно важкого та важкого ГП необхідно 48 і більше годин моніторингу життєвих функцій пацієнта. При цьому діагностика місцевих змін і органної недостатності, яка базується на КТ із контрастуванням, має низьку інформативність в перші 72 години, і більш точна оцінка можлива лише в пізню фазу ГП.

Окремою проблемою є вибір системи оцінки прогнозування тяжкості та відповідних шкал, які залишені на розсуд лікаря. Це може створити високу варіабельність у початковій (перші 48 годин) оцінці та в пізню фазу для визначення лікувальної тактики та оцінки розвитку ускладнень. Метааналіз, опублікований у 2023 році в журналі "Pancreatology", підтвердив, що APACHE II перевершує інші шкали, з більш високою прогностичною цінністю (AUC 0,83 проти 0,79 для BISAP) та точністю. Однак є свідчення того, що BISAP легше застосовувати в умовах невідкладної допомоги через його простоту. Багатоцентрове проспективне дослідження 2022 – 2023 років, проведене на 1485 пацієнтах, показало, що APACHE II та BISAP однаково ефективні для прогнозування тяжкості та смертності. У той же час, Міжнародна асоціація панкреатологів та Американська панкреатична асоціація рекомендують SIRS для прогнозування ТГП при поступленні. Через відмінності у чутливості та специфічності у різних дослідженнях клінічна користь цих шкал залишається невизначеною.

Актуальною є проблема раннього прогнозування динаміки органної недостатності. Виділення характерних патернів органної недостатності може

допомогти в індивідуалізації підходів до лікування та визначенні оптимальних термінів і обсягу хірургічних втручань. Так, в останніх критеріях відповідності Американського коледжу радіології стосовно застосування діагностичних методів на етапах верифікації стану хворого пропонується активне застосування КТ та МРТ у випадках різкого зниження гемоглобіну чи гематокриту, гіпотензії, тахікардії, тахіпное, різких змін кривої лихоманки чи збільшення кількості лейкоцитів, що виглядає надмірним і потребує диференційованого підходу.

Результати досліджень, представлені в сучасній науковій літературі та підтверджені нашими власними спостереженнями, продемонстрували наявність характерних патернів перебігу органної недостатності при тяжкому гострому панкреатиті: ранній респіраторно-ренальний та пізній респіраторний, ранній мультисистемний. Кожен із цих патернів має унікальні клінічні, лабораторні та часові характеристики, що визначають подальший перебіг захворювання та ефективність лікувальних заходів. Раннє виявлення цих патернів дозволило впровадити диференційований підхід до терапії та оптимізувати хірургічну тактику.

Важливим аспектом проблеми є також оцінка ролі нових лабораторних маркерів у прогнозуванні органної недостатності, зокрема показників тиреоїдного профілю та середнього об'єму тромбоцитів (MPV). У сучасних дослідженнях активно обговорюється потенціал використання параметрів щитоподібної залози для оцінки тяжкості гострого панкреатиту. Особлива увага приділяється синдрому низького трийодтироніну (синдрому низького Т3), який характеризується зниженням рівня загального Т3 при нормальному рівні ТТГ і може бути пов'язаний із ризиком розвитку персистуючої та мультиорганної недостатності.

Лікувальна тактика також суттєво відрізняється залежно від фази захворювання. У ранню фазу застосовується агресивна регідrataційна терапія, а в пізню фазу – хірургічні черезшкірні, пункційно-дренуючі, ендоскопічні або відкриті втручання з дебрідментом та лаважем. У разі некротизуючого ГП мінімально інвазивний «покроковий підхід» (step-up approach) є найбільш сприятливим вибором замість традиційної відкритої некректомії. Проте часові параметри цих підходів та

критерії переходу між ними потребують уточнення, особливо з урахуванням ідентифікованих патернів органної недостатності.

Таким чином, актуальною проблемою сучасної хірургії є необхідність удосконалення діагностичних та лікувальних підходів до ведення пацієнтів з ГП помірно тяжкого і тяжкого ступеню з урахуванням прогнозування динаміки органної дисфункції та місцевих змін, що дозволить покращити результати лікування та знизити летальність у цієї категорії хворих.

Мета і завдання дослідження відповідно до предмета та об'єкта дослідження

Мета дослідження: покращити результати лікування пацієнтів із гострим панкреатитом помірно тяжкого і тяжкого ступеню за рахунок оптимізації термінів та обсягу хірургічних втручань у ранню та пізню фази з урахуванням прогнозування динаміки органної дисфункції.

Завдання дослідження:

1. Вивчити дані клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження, прогностичних шкал, синдрому низького трийодтироніну, виявити взаємозв'язок із органною недостатністю та несприятливим перебігом у хворих із тяжким гострим панкреатитом.

2. Ідентифікувати та охарактеризувати типові патерни органної недостатності при тяжкому гострому панкреатиті, визначити їх вплив на перебіг захворювання.

3. Удосконалити алгоритм покрокової хірургічної тактики в залежності від динаміки органної дисфункції з урахуванням визначених предикторів патернів органної недостатності та тиреоїдного профілю.

4. Оцінити особливості та результати лікування хворих на тяжкий гострий панкреатит при використанні персоналізованої патерн-орієнтованої хірургічної тактики, визначити її вплив на вибір типу та частоти виконання хірургічних втручань.

5. Провести аналіз клінічної ефективності впровадження патерн-орієнтованого підходу у лікуванні тяжкого гострого панкреатиту та його вплив на основні клінічні показники перебігу захворювання.

Об'єкт дослідження: гострий панкреатит помірно тяжкого і тяжкого ступеню.

Предмет дослідження: динаміка органної дисфункції, варіанти перебігу органної недостатності (патерни), прогностичні маркери, покрокова хірургічна тактика, результати лікування пацієнтів із гострим панкреатитом помірно тяжкого і тяжкого ступеню.

Методи дослідження

У дослідженні використано комплексний методологічний підхід: загальноклінічні, лабораторні, інструментальні методи дослідження, прогностичні шкали (BISAP, mMODS, SIRS, mCTSI), статистичні методи.

Для збору й аналізу даних розроблено спеціальний інструмент APRES на базі Microsoft Access 2021, що дозволив структурувати та стандартизувати інформацію про пацієнтів. Статистичний аналіз проводився з використанням XLSTAT 2021, включаючи агломераційну ієрархічну кластеризацію, ROC-аналіз, логістичну регресію, факторний аналіз змішаних даних (FAMD/PCAmix), дерева класифікації CHAID.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше на основі комплексного аналізу клініко-лабораторних показників у пацієнтів із гострим панкреатитом ідентифіковано три характерні патерни органної недостатності (ранній респіраторно-ренальний 39.0%, пізній респіраторний 39.0% та ранній мультисистемний 22.0%), що суттєво відрізняються за часом виникнення (медіана 10.3, 38.5 та 3.0 діб відповідно), залученими системами органів, клінічним перебігом та локальними ускладненнями.

Встановлено прогностичну роль MPV у розвитку ранньої органної недостатності: $MPV \geq 11.8$ фл є значущим предиктором ($AUC=0.816$, $p<0.001$, чутливість 77.3%, специфічність 80.0%). Визначено роль лімфоцитів $>1.6 \times 10^9/\text{л}$ для виникнення ОН ($AUC=0.718$) та $>1.889 \times 10^9/\text{л}$ для мультиорганної недостатності ($AUC=0.746$).

За результатами аналізу вибірки визначено ключові предиктори для ранньої ідентифікації патернів органної недостатності. Розроблено двоетапну прогностичну модель для ранньої ідентифікації патернів органної недостатності, яка після модифікації продемонструвала підвищення чутливості виявлення ОН із 46.2% до

94.9%, успішну класифікацію 74.5% пацієнтів за патернами (проти 33.3% оригінальної моделі) із загальною точністю 84.3%.

Уточнені дані щодо ролі тиреоїдного профілю у прогнозуванні перебігу гострого панкреатиту. Виявлено патерн-специфічні відмінності для Т4 ($p=0.087$) та ТТГ ($p=0.061$), інтеграція яких як третього рівня класифікації дозволила досягти 98% ідентифікації пацієнтів.

Вперше виявлено APFC-парадокс: прості перипанкреатичні скупчення частіше розвиваються у пацієнтів без ОН ($p=0.041$), тоді як при ОН спостерігається прискорена прогресія до некротичних скупчень.

Удосконалено алгоритм покрокової хірургічної тактики з патерн-специфічними термінами втручань, що призвело до зниження частоти персистуючої органної недостатності з 90.2% до 50.0% ($OR=0.11$, $p<0.0001$) та скорочення тривалості госпіталізації на 13.9 днів (31.5%, $p=0.015$).

Практичне значення отриманих результатів

Ідентифікація трьох патернів органної недостатності забезпечила індивідуалізацію підходу до діагностики та лікування. Розроблена двоетапна прогностична модель із комплексними критеріями першого етапу ($ЧСС >88$ уд/хв, $SIRS \geq 1$, $BISAP \geq 1$, $ACT > 54$ Од/л, загальний білок < 64 г/л) дозволила проводити ранню стратифікацію ризику.

Запропонований модифікований алгоритм покрокової хірургічної тактики оптимізував терміни втручань: надраннє дренування черевної порожнини при респіраторно-ренальному патерні (3.9 проти 8.0 діб, $p=0.018$), раніше дренування панкреатичних скупчень при пізньому респіраторному (24.4 проти 39.75 діб).

Впровадження диференційованого підходу знизило частоту органної недостатності з 100% до 66.7% ($p<0.0001$), персистуючої ОН – з 90.2% до 50.0% ($p<0.0001$), мультиорганної ОН – з 31.7% до 5.6% ($p=0.004$), скоротило тривалість госпіталізації на 13.9 днів (31.5%, $p=0.015$).

Удосконалений підхід забезпечив зменшення кількості відкритих операцій на 41% ($p=0.037$) та збільшення частоти черезшкірних аспірацій рідинних скупчень у

2.43 раза. У 33.3% пацієнтів високого ризику вдалося запобігти розвитку органної недостатності.

Впровадження диференційованого підходу продемонструвало тенденцію до зниження летальності на 3.9% ($p=0.717$), що особливо важливо з огляду на зменшення летальності при ранньому респіраторно-ренальному патерні (0% проти 12.5% у групі порівняння).

Особистий внесок здобувача

Дисертант самостійно опрацював наукометричні бази даних та літературні джерела за темою дисертації, брав участь у визначенні лікувальної тактики, її впровадженні, самостійно виконував черезшкірне дренування та пункційно-дренуючі хірургічні втручання, асистував на відкритих некротизуючих втручаннях.

Разом з науковим керівником визначено мету, завдання та дизайн дослідження, висвітлені в дисертації.

Автором проведено оцінку лабораторних показників, включаючи середній об'єм тромбоцитів та компоненти тиреоїдного профілю в ранню та пізню фази тяжкого гострого панкреатиту для визначення групи пацієнтів із несприятливим перебігом. Вивчено можливість застосування та особливості результатів використання прогностичних шкал оцінки органної недостатності в залежності від фази гострого панкреатиту.

Автором розроблено спеціальний інструмент APRES на базі Microsoft Access 2021 для збору й аналізу даних, проведено статистичну обробку даних та розроблено прогностичну модель органної недостатності. На підставі результатів проведеного порівняльного аналізу, визначення відповідних балів за прогностичними шкалами та статистичної обробки отриманих даних було доведено ефективність вдосконаленого покрокового хірургічного лікування пацієнтів, що базується на ранній ідентифікації патернів органної недостатності.

Опубліковано наукові праці, написано всі розділи дисертації. В опублікованих зі співавторами статтях і тезах основна частка виконаної роботи належить здобувачу і відповідає критеріям авторства відповідно до ICMJE рекомендацій.

Апробація матеріалів дисертації

Ключові аспекти і результати дисертаційної роботи було висвітлено на наступних наукових конференціях:

1. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених "МЕДИЧНА НАУКА – 2022" (м. Полтава, 2 грудня 2022 р.) – доповідь "Роль респіраторної недостатності в ранній фазі тяжкого гострого панкреатиту".

2. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених "МЕДИЧНА НАУКА – 2023" (м. Полтава, 8 грудня 2023 р.) – доповідь "Оцінка динаміки органної недостатності при тяжкому гострому панкреатиті з використанням біохімічних маркерів".

3. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених "МЕДИЧНА НАУКА – 2024" (м. Полтава, 1 грудня 2024 р.) – доповідь "MPV у прогнозуванні ранньої мультиорганної недостатності при гострому панкреатиті".

Публікації

За темою дисертації опубліковано 6 наукових праць, у тому числі:

- 1 стаття в міжнародному рецензованому журналі "Surgery Open Science" (2024, Vol. 19, Impact Factor: 1.7, Q2) під назвою "Predicting the dynamics of organ failure in patients with acute pancreatitis depending on the mean platelet volume";
- 2 статті у фахових наукових виданнях, затверджених МОН України (одна з них – "Clinical and Prognostic Characteristics of Organ Failure Patterns in Acute Pancreatitis" в журналі "Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії", 2024, Vol. 24(4), та "The Use of Artificial Intelligence Models for Predicting the Dynamics of Acute Pancreatitis Progression" в журналі "Ukrainian Medical Journal" (2024, Vol. 163(5));

Результати дослідження були викладені в доповідях на конференціях: "Роль респіраторної недостатності в ранній фазі тяжкого гострого панкреатиту", 39-та щорічна Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених "МЕДИЧНА НАУКА – 2022" (тези); "Оцінка динаміки органної недостатності при тяжкому гострому панкреатиті з використанням біохімічних маркерів", 40-а щорічна Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених "МЕДИЧНА

НАУКА – 2023" (тези) та "MPV у прогнозуванні ранньої мультиорганної недостатності при гострому панкреатиті" у матеріалах 41-ї щорічної Всеукраїнської науково-практичної конференції "МЕДИЧНА НАУКА – 2024" (тези).

Структура та обсяг дисертації

Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 224 сторінці друкованого тексту, містить 45 таблиць та 6 рисунків. Список використаних літературних джерел включає 187 найменування (включно зі списками літературних джерел із розділів власних досліджень).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри хірургії № 2 Полтавського державного медичного університету "Обґрунтування малоінвазивних втручань в структурі лікування гострої хірургічної патології" (держреєстрація № 0121U113943).

Дисертаційна робота виконана на кафедрі хірургії №2 Полтавського державного медичного університету, клінічною базою якої є Комунальне підприємство «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради». Лабораторні дослідження частково виконувались на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ) Полтавського державного медичного університету.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні аспекти діагностики та лікування гострого панкреатиту

Гострий панкреатит (ГП) залишається одним із найпоширеніших невідкладних станів у абдомінальній хірургії, що у 20 – 30% випадків супроводжується розвитком органної недостатності (ОН) [2]. Частота госпіталізацій з приводу ГП в європейських країнах варіює від 4,6 до 100 на 100 000 населення, з тенденцією до зростання в окремих регіонах [2-4]. Дані міжнародного реєстру APPRENTICE, що охоплює 1612 пацієнтів із 22 медичних центрів, підтверджують значну варіабельність епідеміологічних показників залежно від регіону [5].

Відповідно до ревізованої класифікації Атланти 2012 року (RAC 2012), виділяють три форми ГП за тяжкістю перебігу:

- легка форма – без органної недостатності та ускладнень;
- помірно тяжка форма – з транзиторною ОН (до 48 год) та/або локальними ускладненнями;
- тяжка форма – з персистуючою ОН (понад 48 год) одного або кількох органів. [6]

Особливої уваги заслуговує тяжкий гострий панкреатит, який характеризується:

- розвитком одно- або мультиорганної недостатності тривалістю понад 48 годин;
- госпітальною смертністю понад 15%;
- підвищенням летальності до 50 – 70% при розвитку септичних ускладнень; [7, 8]
- суттєвим впливом множинної органної недостатності на післяопераційну летальність. [9]

За даними метааналізу понад 14 тисяч випадків, частка тяжкого ГП становить 16,6 – 25,3%, що підкреслює гетерогенність перебігу та необхідність ранньої стратифікації ризиків [10, 11]. Морфологічно виділяють інтерстиціальний (набряковий) та некротичний панкреатит, причому некротична форма асоціюється з більш тривалим та ускладненим перебігом [2, 6].

1.2. Особливості етіології та її вплив на перебіг захворювання

У структурі етіології гострого панкреатиту (ГП) виділяють два домінуючих чинники: біліарний та алкогольний, які сукупно становлять 70 – 80% випадків [12-15]. Їх співвідношення має суттєві регіональні відмінності: від переважання біліарного генезу в країнах Латинської Америки (78%) та Європи (45%) до домінування алкогольної етіології в окремих регіонах, зокрема в Індії (45%) [5]. За даними різних реєстрів, у деяких європейських країнах спостерігаються значні коливання: від 70% біліарної етіології у Греції до 60% алкогольної в Угорщині [12]. У Фінляндії пропорції алкогольного та біліарного панкреатиту приблизно однакові й складають 33.4% та 37.6% відповідно [2, 13].

Особливу увагу привертає вплив етіологічного чинника на тяжкість перебігу захворювання. Встановлено, що алкогольна етіологія частіше призводить до розвитку тяжких форм порівняно з біліарною [16]. Це має принципове значення для прогнозування ризику органної недостатності та вибору лікувальної тактики [6, 8]. Біліарна етіологія вимагає специфічного підходу з оцінкою стану жовчних шляхів та визначенням показань до ургентних ендоскопічних втручань, особливо при наявності холангіту або обструкції загальної жовчної протоки.

Важливим модифікуючим фактором виступає ожиріння, яке викликає хронічний низькозапальний стан через підвищення рівнів прозапальних цитокінів (TNF- α , MCP-1, IL-6) та активацію NLRP3-інфламасоми [17]. Це створює передумови для більш тяжкого перебігу захворювання та підвищеного ризику розвитку органних дисфункцій. Серед інших етіологічних чинників відзначають гіпертригліцеридемію, гіперкальціємію, травму, медикаментозні та аутоімунні процеси [14, 18, 19].

Ідіопатична етіологія, що становить 10 – 18% випадків, потребує ретельної діагностики, оскільки у 20 – 50% таких пацієнтів при поглибленому обстеженні (ЕУЗД, МРХПГ, генетичні дослідження) виявляються приховані причини захворювання, найчастіше мікролітіаз [15, 18, 20-22]. Розуміння етіологічних особливостей має важливе практичне значення для прогнозування тяжкості перебігу, оцінки ризику розвитку органної недостатності та визначення оптимальної лікувальної тактики.

Ревізована класифікація Атланти 2012 року (RAC 2012) залишається основним інструментом стратифікації тяжкості гострого панкреатиту, визначаючи три рівні перебігу захворювання [6].

Оцінка органної дисфункції проводиться за модифікованими шкалами Marshall або SOFA, що дозволяє об'єктивізувати ступінь порушень життєво важливих функцій. Особливо важливим є визначення тяжкості стану протягом перших 48 годин від початку симптомів, що має критичне значення для моніторингу динаміки імунзапальної відповіді та прогнозування перебігу захворювання [23].

До локальних ускладнень, що враховуються при оцінці тяжкості, відносять гострі перипанкреатичні рідинні скупчення, псевдокісти підшлункової залози, гострі некротичні скупчення та відмежований некроз, що формується протягом 4 тижнів і більше. Розвиток місцевих ускладнень супроводжується персистуючим або рецидивуючим абдомінальним болем, повторним підвищенням панкреатичних ферментів, прогресуванням органної дисфункції та появою ознак сепсису, таких як лихоманка та лейкоцитоз [6].

RAC 2012 забезпечує комплексний підхід до оцінки тяжкості ГП, враховуючи як системні прояви у вигляді органної недостатності, так і локальні ускладнення. Це створює основу для прогнозування перебігу захворювання та визначення оптимальної лікувальної стратегії, особливо щодо термінів та характеру хірургічних втручань.

1.3. Органна недостатність як ключовий фактор тяжкості

Патогенез гострого панкреатиту характеризується комплексом взаємопов'язаних механізмів на клітинному рівні. Ключовими ланками є передчасна активація травних ферментів усередині ацинарних клітин, порушення кальцієвого гомеостазу та мітохондріальна дисфункція [24-26]. Важливу роль відіграє порушення процесів аутофагії – неефективне злиття аутофагосом із лізосомами призводить до накопичення пошкоджених мітохондрій, що додатково посилює запальну реакцію [27].

Пусковим моментом у розвитку тяжкої форми гострого панкреатиту є внутрішньоорганна активація панкреатичних ферментів та пошкодження ацинарних

клітин [2]. Протягом перших днів захворювання розвиваються порушення панкреатичної перфузії та формуються ознаки перипанкреатичного некрозу [28-31]. Примітно, що саме наявність некрозу, а не етіологічний чинник панкреатиту (біліарний чи алкогольний), є визначальним фактором у виникненні ускладнень [32]. Інфікований некроз рідко зустрічається протягом першого тижня [33, 34], що важливо враховувати при виборі лікувальної тактики.

У випадках неефективного локального контролю запалення відбувається перехід до системної запальної відповіді з масивним вивільненням прозапальних цитокінів, включаючи IL-6, IL-8, IL-18 та TNF- α [35]. Ці медіатори відіграють центральну роль у формуванні мультиорганних розладів – зокрема, ниркової, дихальної та серцево-судинної недостатності. У клінічній практиці системна запальна відповідь проявляється як SIRS, персистенція якого [36-39] суттєво підвищує ризик розвитку органної недостатності.

Нейтрофіли відіграють вирішальну роль у формуванні системної запальної відповіді. Їх надмірний вихід у тканини підшлункової залози та легенів призводить до вивільнення протеаз, цитокінів та активних форм кисню, які поглиблюють ушкодження паренхіми та сприяють розвитку мультиорганної недостатності. Сучасні дослідження значну увагу приділяють ролі тромбоцитарно-нейтрофільної взаємодії у розвитку системного запалення. Тромбоцитарні фактори запалення, особливо CXCL4 (platelet factor 4), стимулюють локальну та системну активацію нейтрофілів [40]. Тромбоцити регулюють експресію P-selectin та підтримують "rolling" лейкоцитів на ендотелії панкреатичних венул [41]. Система "активовані тромбоцити – ендотелій – нейтрофіли" розглядається як критична точка формування мультиорганної дисфункції, оскільки надмірна активація цих клітин може прискорювати перехід транзиторної органної недостатності в персистуючу.

Перебіг захворювання має чітку фазовість. У ранню фазу (перший-другий тиждень) системні розлади є прямим наслідком відповіді організму на локальне пошкодження підшлункової залози. Пізня фаза характеризується переважанням місцевих ускладнень, хоча стійка органна недостатність залишається основним фактором, що визначає тяжкість перебігу [6]. У 80% випадків гострий панкреатит має

відносно сприятливий перебіг, тоді як у 20% хворих виникає тяжкий перебіг із ризиком персистоючої органної недостатності [2]. Аналіз клінічного перебігу ГП свідчить про суттєву гетерогенність захворювання, що обумовлює потребу в диференційованій тактиці лікування [42].

1.3.1. Транзиторна проти персистоючої ОН

Згідно з переглянutoю Атланта-класифікацією (RAC 2012), принципово важливим є розділення органної недостатності (ОН) на транзиторну, що триває менше 48 годин, та персистуючу – тривалістю понад 48 годин [6]. Персистуюча дисфункція одного або кількох органів є визначальним критерієм тяжкої форми гострого панкреатиту (ГП) та асоціюється з підвищенням летальності до 20 – 30% [43, 44]. Наявність персистоючої ОН є одним із ключових факторів, що визначає необхідність проведення лікування в умовах відділення інтенсивної терапії та застосування високоспеціалізованих методів лікування [1С] [8, 45]. Важливо відзначити, що трансформація транзиторної ОН у персистуючу форму є критичним моментом у перебігу захворювання, що підкреслює важливість ретельного моніторингу стану пацієнтів. Рання ідентифікація пацієнтів із високим ризиком розвитку персистоючої ОН залишається складним клінічним завданням, що потребує комплексної оцінки клініко-лабораторних показників [6].

1.3.2. Моно- проти мультиорганної недостатності

При гострому панкреатиті найвищі ризики несприятливого перебігу асоціюються з одночасним ураженням декількох систем органів, насамперед дихальної, серцево-судинної та ниркової [6, 14]. Комбінація дихальної та ниркової недостатності супроводжується летальністю понад 30 – 40%, а при залученні трьох і більше органних систем цей показник може перевищувати 50 – 90% [46, 47]. Встановлено, що поєднане ураження серцево-судинної та дихальної систем, або їх первинне залучення, характеризується гіршим прогнозом порівняно з випадками, коли першою розвивається ниркова недостатність [48]. Окремої уваги заслуговує послідовність розвитку органних дисфункцій при ГП. Ранній розвиток дихальної недостатності часто асоціюється з системними проявами панкреатиту, тоді як

відтермінована поява органних дисфункцій може бути пов'язана з локальними ускладненнями [14, 46].

1.3.3. Часові характеристики розвитку ОН

Розвиток органної дисфункції при гострому панкреатиті має характерну часову послідовність. Перші ознаки органної недостатності найчастіше виникають протягом першого тижня захворювання, з особливо критичним періодом на 3 – 5 добу, що співпадає з піком інтенсивності системного запального процесу. Інфекційні ускладнення, натомість, зазвичай розвиваються у більш пізні терміни (після 2 тижнів), що корелює з етапами формування некрозу та його потенційного інфікування [2, 6]. Особливу увагу слід приділяти моніторингу стану пацієнтів у перші 72 години від початку захворювання, оскільки саме в цей період можлива рання маніфестація органної недостатності. Дослідження підтверджують, що ранній розвиток синдрому системної запальної відповіді (SIRS) є достовірним предиктором тяжкого перебігу ГП та корелює з подальшим формуванням некротичних змін у підшлунковій залозі [33, 38]. Незважаючи на значний обсяг досліджень, питання динаміки органної недостатності потребує подальшого вивчення, особливо щодо змін біомаркерів протягом різних фаз захворювання.

1.4. Прогнозування перебігу гострого панкреатиту

Своєчасна оцінка тяжкості та прогнозування перебігу гострого панкреатиту залишається однією з ключових проблем у веденні таких пацієнтів. Для стратифікації ризику було розроблено різні системи оцінки (Ranson/Imrie, APACHE II, SOFA/Marshall, BISAP), проте всі вони мають суттєве обмеження – необхідність спостереження протягом 48 – 96 годин. Це ускладнює прийняття своєчасних клінічних рішень, особливо у пацієнтів із персистуючою органною недостатністю або при її повторному розвитку [4].

Важливим аспектом прогнозування є врахування етіологічних факторів захворювання. Наприклад, при ятрогенному панкреатиті, зокрема пост-ЕРХПГ, були проведені спеціальні дослідження факторів ризику. Масштабне проспективне мультицентрове дослідження «STARK project» (n=1150) показало, що хронічний прийом статинів або ацетилсаліцилової кислоти не впливає на ризик розвитку чи

тяжкість пост-ЕРХПГ панкреатиту (РЕР). Натомість, значущими факторами ризику виявились множинні спроби канюляції протоку, нормальний рівень білірубіну та тривалість процедури понад 20 хвилин [49].

1.4.1. Традиційні шкали оцінки тяжкості гострого панкреатиту

Для ранньої стратифікації ризиків ускладненого перебігу гострого панкреатиту (ГП) традиційно використовують кілька основних прогностичних шкал: APACHE II, BISAP та SIRS-критерії [6, 14]. Проте їх практична цінність для прогнозування тяжкості залишається дискусійною. За даними досліджень, більшість цих шкал мають низьку позитивну прогностичну цінність (11 – 23%) та потребують тривалого часу (>24 годин) для розрахунку, що може затримувати призначення адекватної терапії [50, 51]. Більше того, навіть при позитивному результаті найпоширеніші шкали (BISAP, APACHE-II, Ranson та SIRS) підвищують посттестову ймовірність тяжкого перебігу лише до ~50%, а при негативному – знижують її до 5 – 12%, що суттєво обмежує їх клінічну корисність [11].

Особливої уваги заслуговує оцінка синдрому системної запальної відповіді (SIRS). Визначення SIRS та його персистенції понад 48 годин залишається одним із найпростіших і водночас інформативних предикторів тяжкого перебігу [6, 45], із рівнем доказовості 2B [45]. У клінічній практиці використовують стандартні критерії SIRS: ЧСС >90, T° >38°C або <36°C, число лейкоцитів $>12 \times 10^9/\text{л}$ або $<4 \times 10^9/\text{л}$, частота дихання >20/хв. Дослідження Machado J.D. та співавт. (2021) продемонструвало, що ранній початок (у першу добу), персистуючий перебіг SIRS (>48 год) та наявність 3 – 4 критеріїв SIRS асоціюються з вищим ризиком розвитку персистуючої органної недостатності. Об'єднання цих характеристик у прогностичну модель дозволило досягти площі під кривою (AUC) 0,85, що перевищує ефективність традиційного підходу "SIRS: є/немає" [48]. Важливо відзначити, що наявність стійкого SIRS на 48-й годині від початку захворювання втричі підвищує ризик розвитку оральної харчової непереносимості [16].

BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis), хоча і є простішим у застосуванні порівняно з APACHE II та включає наявність SIRS як один із п'яти показників, демонструє лише помірну чутливість у прогнозуванні тяжких форм ГП

[52]. Ефективна динамічна оцінка органної недостатності потребує комплексного підходу з використанням клінічних шкал (BISAP), моніторингу імунологічних показників та застосування малоінвазивних технологій [53, 54].

Враховуючи обмеження існуючих шкал, триває пошук нових біомаркерів, які б відображали інтенсивність локального запалення та імунних реакцій. Значний інтерес викликають показники, пов'язані з активацією тромбоцитів. Зокрема, в експериментальних дослідженнях було показано, що кількість циркулюючих тромбоцитарно-нейтрофільних комплексів корелює з активацією запалення в підшлунковій залозі [41]. Хоча наразі відсутні стандартизовані тести для рутинного використання цих показників, дані свідчать про потенційну прогностичну цінність маркерів тромбоцитарної активації.

1.4.2. Біомаркери запалення та органної дисфункції

Біохімічні маркери відіграють ключову роль у стратифікації пацієнтів із гострим панкреатитом, дозволяючи оцінити ризик розвитку органної недостатності та своєчасно адаптувати терапевтичні стратегії. Особливу увагу привертають маркери запалення, мікроциркуляторних порушень, дисфункції ендотелію та ниркової недостатності, які дозволяють комплексно оцінити тяжкість стану пацієнта.

У клінічній практиці найбільш поширеним залишається С-реактивний білок (CRP), підвищення рівня якого понад 150 мг/л на 48-й годині захворювання асоціюється з тяжчим перебігом захворювання [2]. Інші потенційні біомаркери, такі як прокальцитонін та цитокіни (IL-6, IL-8), незважаючи на їх прогностичну цінність, поки не отримали універсального впровадження через високу вартість та неоднозначність результатів у різних дослідженнях [2, 55, 56].

Білірубін є важливим предиктором гепатобіліарної дисфункції, його підвищення може свідчити про залучення печінки у процес системного запалення, застійні явища або холестатичні ускладнення. Комбінація підвищених рівнів білірубину та креатиніну демонструє високу прогностичну значущість [57, 58]. За даними дослідження Сусака Я.М. та співавт. (2022), динамічний аналіз рутинних лабораторних показників у пацієнтів із гострим некротичним панкреатитом дозволяє визначити оптимальні терміни для хірургічного втручання. Зокрема, збереження

підвищених значень аспартатамінотрансферази (AST) та недостатнє зниження рівня прямого білірубіну в передопераційному періоді вказують на персистуючу печінкову дисфункцію, що корелює з підвищеним ризиком післяопераційної летальності [57].

Креатинін залишається класичним показником ниркової функції, його підвищення є маркером гострої ниркової недостатності – частого ускладнення тяжкого гострого панкреатиту. У пацієнтів із вираженою мультиорганною недостатністю спостерігається прогресуюче зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що має пряму кореляцію з летальністю [59-61]. Важливим додатковим показником є рН сечі – розвиток ацидозу ($\text{pH} < 5,5$) часто супроводжує мультиорганну недостатність та відображає порушення метаболічних процесів [62]. При цьому концентрація сечовини, за даними досліджень, не виявила достовірної прогностичної цінності щодо розвитку органної недостатності або тяжкості перебігу захворювання [63, 64].

Значну увагу останніми роками приділяють цитокінам як біомаркерам, що відображають інтенсивність системної запальної відповіді. Дослідження Malmström M.L. та співавт. [35] показало, що IL-6 та IL-8 є найбільш надійними ранніми предикторами розвитку органної недостатності (дихальної, ниркової, серцево-судинної та мультиорганної). За даними ROC-аналізу на день госпіталізації, площа під кривою (AUC) для IL-6 становила 0,84, а для IL-8 – 0,71, що підтверджує їх високу прогностичну точність. IL-18 і TNF- α також демонструють підвищення при гострому панкреатиті, проте мають дещо меншу прогностичну цінність у перші дні захворювання.

Значний інтерес для прогнозування перебігу гострого панкреатиту представляють гематологічні показники, особливо параметри тромбоцитарної ланки. Кількість тромбоцитів (PLT) має важливе прогностичне значення: її зниження може свідчити про розвиток дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдрому), тоді як підвищення відображає компенсаторну реакцію на системне запалення. За даними досліджень, прогресивне збільшення кількості тромбоцитів у передопераційному періоді тісно корелює з формуванням грануляційної тканинної капсули навколо некротичних колекцій. Пацієнти з суттєвим перевищенням

референтних значень PLT напередодні операції демонстрували коротший період післяопераційного перебування в стаціонарі, що дозволяє розглядати динаміку PLT як додатковий біомаркер готовності до хірургічного втручання при step-up підході [57].

Особливу увагу привертає середній об'єм тромбоцитів (MPV), який відображає їх активність та залученість у процеси мікроциркуляції і запалення. Підвищені значення MPV можуть свідчити про ендотеліальну дисфункцію та високий ризик тромбозів, що часто супроводжують мультиорганну недостатність. Механізм цих змін пов'язаний із активним залученням тромбоцитів у процеси на перетині тромбозу та запалення. Нові генерації тромбоцитів, активовані запаленням, призводять до збільшення MPV у відповідь на системні запальні чинники [65].

Важливим аспектом є участь тромбоцитів у вродженому імунитеті через вивільнення HMGB1 та активацію Toll-подібних рецепторів (TLR-4) і рецептора кінцевих продуктів прогресуючого глікування (RAGE) [66-68]. Медіатор запалення ІЛ-6, рівень якого підвищується при панкреатиті, впливає на мегакаріоцитарно-тромбоцитарну вісь, призводячи до поліплоїдизації та посилення тромбопоезу зі зсувом у бік вищого MPV [69].

Проте існують певні розбіжності щодо інтерпретації значень MPV. Дослідження Mimidis K. та співавт. продемонструвало кореляцію підвищення MPV з тяжкістю панкреатиту при використанні багатофакторного аналізу в поєднанні з APACHE-II [70]. Окремі дослідження показали, що рівень MPV >12 fL може бути фактором ризику тяжкого гіпертригліцеридемічного панкреатиту [71]. Водночас, існують роботи, які не виявили статистично значущих змін MPV при гострому панкреатиті [72].

Серед комплексних гематологічних маркерів особливу увагу привертає Системний запальний та імунний індекс (SII), підвищення якого асоціюється з підвищеним ризиком сепсису та органної недостатності [73]. Важливе прогностичне значення має також співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR), яке демонструє кореляцію з тяжкістю гострого панкреатиту [74].

Нещодавні дослідження виявили потенціал нових біомаркерів у прогнозуванні перебігу гострого панкреатиту. Зокрема, рівні білків теплового шоку HSP70 та HSP90 у крові можуть слугувати ранніми маркерами тяжкості захворювання. Підвищення HSP90 асоціюється з більш тяжким перебігом та вищою летальністю, тоді як зниження HSP70 корелює з гіршим прогнозом [75].

Важливим напрямком досліджень є вивчення генетичних поліморфізмів у генах запальних цитокінів (MCP-1, TNF- α , IL-8) та дефензинів, які можуть бути предикторами розвитку органної недостатності і тяжкого перебігу гострого панкреатиту [76, 77]. Перспективним напрямком залишається також оцінка тиреоїдних гормонів (T3, T4, TSH, rT3) як прогностичних маркерів, хоча цей аспект потребує подальшого вивчення.

Особливої уваги заслуговує інтегральна модель, представлена Komara N.L. та співавт., яка об'єднує дані про динаміку біомаркерів зі змінами капілярної проникності. Модель демонструє, як системна запальна реакція при гострому панкреатиті може призводити до мультиорганної недостатності через неконтрольований капілярний витік плазмових білків. Важливими маркерами в цій моделі є:

- зростання гематокриту (HCT) понад 3 одиниці від базового рівня (OR 17.7, P = 0.014);
- швидкість зниження рівнів альбуміну та загального білка;
- динаміка неальбумінових білків (NAPP);
- зміни BUN та креатиніну як маркерів ниркової недостатності. [78]

Проте слід зазначити, що широке впровадження більшості новітніх біомаркерів обмежене через високу вартість досліджень, низьку доступність у більшості лікарень світу та потребу в додатковій валідації в багатоцентрових дослідженнях.

Саме тому особливе значення має вичерпна оцінка потенціалу стандартних широкодоступних лабораторних показників у прогнозуванні тяжкості перебігу гострого панкреатиту.

Проведений аналіз біомаркерів запалення та органної дисфункції при гострому панкреатиті підкреслює комплексність патофізіологічних механізмів, що лежать в

основі розвитку різних патернів органної недостатності. Особливу увагу привертають гематологічні показники, зокрема параметри тромбоцитарної ланки, які демонструють значний потенціал у прогнозуванні перебігу захворювання. Динаміка кількості тромбоцитів та їх якісних характеристик, таких як MPV, відображає складні взаємозв'язки між процесами запалення, мікроциркуляції та органної дисфункції.

Важливе значення для оцінки метаболічних порушень при мультиорганній недостатності має показник рН сечі. Розвиток ацидозу ($\text{pH} < 7,35$) часто супроводжує мультиорганну недостатність та відображає порушення метаболічних процесів внаслідок ниркової дисфункції. Моніторинг цього показника дозволяє оцінювати тяжкість метаболічних розладів та ефективність терапії, що проводиться [79].

Інтеграція даних про зміни капілярної проникності з показниками гематокриту, альбуміну та маркерами органної дисфункції дозволяє краще розуміти механізми розвитку мультиорганної недостатності при гострому панкреатиті. При цьому важливим аспектом залишається доступність досліджуваних показників у рутинній клінічній практиці, що робить особливо цінним вивчення прогностичного потенціалу стандартних лабораторних параметрів.

Наявні дані свідчать про необхідність подальшого вивчення взаємозв'язків між різними біомаркерами та специфічними патернами органної недостатності, що може покращити ранню діагностику та персоналізацію лікувальної тактики при гострому панкреатиті [80, 81].

1.4.3. КТ/МРТ критерії оцінки локальних ускладнень

Візуалізаційні методи відіграють ключову роль у діагностиці та оцінці ускладнень гострого панкреатиту. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з контрастуванням (СЕСТ) вважається "золотим стандартом" візуалізації при підозрі на ускладнений перебіг захворювання, за умови стабільної гемодинаміки пацієнта [2]. Цей метод дозволяє визначити обсяг некрозу, виявити рідинні колекції (гострі некротичні колекції – ANC, відмежований некроз – WON), оцінити ознаки інфікування (наявність газу в порожнині колекції) та встановити поширеність патологічного процесу. СЕСТ також є найбільш інформативним методом для оцінки

судинних ускладнень, включаючи венозний тромбоз та артеріальні псевдоаневризми [82-84].

Важливо відзначити, що згідно з сучасними рекомендаціями, при відсутності сумнівів у діагнозі ГП, проведення КТ доцільно відтермінувати на 5 – 7 діб від початку захворювання, оскільки в перші дні зміни у підшлунковій залозі можуть бути неінформативними (рівень доказовості 1C) [45].

Для оцінки тяжкості ураження підшлункової залози за даними КТ широко використовуються критерії Бальтазара, які включають п'ять рівнів (від А до Е). Модифікований КТ індекс тяжкості (Modified CT Severity Index, MCTSI) є удосконаленою системою оцінки, яка включає не лише морфологічні зміни підшлункової залози, але й наявність екстрапанкреатичних ускладнень. Важливою перевагою MCTSI є більш точна кореляція з клінічними наслідками, тривалістю госпіталізації та необхідністю інтервенційних втручань. Модифікований КТ індекс тяжкості (Modified CT Severity Index, MCTSI) дозволяє не лише оцінити ступінь пошкодження підшлункової залози, але й прогнозувати ризик розвитку органної недостатності.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) може бути альтернативним методом візуалізації, особливо у вагітних жінок та пацієнтів із нирковою недостатністю, де використання йодовмісних контрастних речовин може бути протипоказане через ризик нефротоксичності. МРТ також може бути корисною у випадках, коли результати КТ є малоінформативними [85].

Перспективним напрямком удосконалення прогнозування перебігу ГП є застосування методів машинного навчання (МН) та штучного інтелекту. Моделі МН продемонстрували високу ефективність у прогнозуванні різних ускладнень ГП, зокрема респіраторних: моделі ANN (AUC = 0,859) та LR (AUC = 0,701) для прогнозування ALI [86, 87], а також моделі ANN (AUC = 0,875) [88, 89] та XGBoost (AUC = 0,84) [90] для прогнозування ARDS. Високу точність демонструють моделі у прогнозуванні гострого пошкодження нирок: XGBoost [91], LR [92], RF [93]; та інфекційних ускладнень: GBDT [94] для прогнозування сепсису, моделі ANN, LR та RF для прогнозування інтраабдомінальної інфекції [95, 96]. Численні дослідження

підтверджують, що алгоритми МН (ANN, RNN, RF, XGBoost, LightGBM) забезпечують більш точне прогнозування смертності [97-100], тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії [101-103] та інших клінічних результатів порівняно з традиційними шкалами. Особливу цінність становить розробка моделей на основі RNN [104] та дерева рішень [64] для визначення оптимальних термінів хірургічного втручання, що дозволяє індивідуалізувати підхід до лікування пацієнтів із тяжким ГП. Радіоміка з використанням МН додатково підвищує точність оцінки місцевих змін у ПЗ [105], включаючи автоматичне визначення структур ПЗ [106, 107], кількісне визначення жирової фракції в ПЗ [108, 109] та прогнозування виникнення локальних ускладнень [110].

Динамічне КТ-спостереження має особливе значення для оцінки еволюції локальних ускладнень та ефективності лікування. Повторні КТ-дослідження рекомендовані при клінічному погіршенні стану пацієнта або для оцінки результатів інтервенційних втручань, проте рутинне їх виконання без клінічних показань не рекомендується. Незважаючи на високу діагностичну цінність візуалізаційних методів у виявленні локальних ускладнень, їх прогностична точність може бути підвищена шляхом комплексної оцінки з урахуванням біохімічних та молекулярних маркерів. При цьому перспективним напрямком вважається розробка мультибіомаркерних панелей та застосування методів штучного інтелекту, оскільки жоден із класичних лабораторних чи клінічних індексів самостійно не забезпечує достатньо точного прогнозування перебігу гострого панкреатиту [11].

1.4.4. Роль тиреоїдних гормонів як прогностичних маркерів

У сучасних дослідженнях активно обговорюється потенціал використання параметрів щитоподібної залози як додаткових маркерів тяжкості гострого панкреатиту. Особлива увага приділяється змінам рівнів вільного Т3, вільного Т4 та інших показників тиреоїдного профілю [111]. Хоча стандартизованих рекомендацій щодо їх використання поки немає, визначення тиреоїдного статусу набуває все більшого значення в прогнозуванні перебігу захворювання [112].

У пацієнтів із тяжким гострим панкреатитом та органною недостатністю часто спостерігається нетиреоїдний хворобливий синдром (NTIS), який характеризується

значним зниженням рівня трийодтироніну (Т3) та, іноді, тироксину (Т4) при нормальних або злегка знижених значеннях TSH. Такі зміни, хоча зовнішньо нагадують гіпотиреоз, є скоріше адаптивною відповіддю організму на критичний стан. При цьому у печінці спостерігається зниження активності деїодинази типу 1, що обмежує перетворення Т4 у активний Т3, тоді як у скелетних м'язах збільшується експресія деїодинази типу 2, сприяючи локальному підвищенню Т3 [113, 114].

Особливе прогностичне значення має синдром низького Т3, який виявляється у значної частини пацієнтів із гострим панкреатитом (64.7%) і має чітку кореляцію з перебігом захворювання. У пацієнтів із синдромом низького Т3 спостерігаються вищі показники SOFA (шкала оцінки органної недостатності) (2.5 ± 3.0 проти 1.2 ± 1.9 , $P < 0.001$), що свідчить про тяжчу органну дисфункцію. Також у них частіше розвивається персистуюча органна недостатність, що не регресує протягом 48 годин, та спостерігається довше перебування у відділенні інтенсивної терапії (3 дні проти 2 днів, $P = 0.039$). Рівень вільного Т3 показав найкращу прогностичну цінність порівняно з іншими біомаркерами щодо оцінки ризику летального результату у пацієнтів із гострим панкреатитом [115]. У дослідженні Davies P.H. та співавт. було встановлено, що 35% пацієнтів мали Т3 нижче норми, 33% – знижений Т4, а у 21% спостерігалася одночасне зниження обох гормонів, при цьому виявлено значущу негативну кореляцію між рівнями IL-6 та тиреоїдними гормонами [116].

На молекулярному рівні порушення тиреоїдного профілю, зокрема зниження Т4 і підвищення TSH через гормональну резистентність, можуть посилювати запальні процеси через взаємодію з інтегрином $\alpha v \beta 3$, MAPK і COX-2. Цей дисбаланс сприяє розвитку тяжких системних запальних процесів і органної недостатності [17]. У тяжких випадках спостерігаються суттєві зміни рівнів гормонів: середній рівень загального Т4 становить 23 ± 15 нмоль/л, вільного Т4 – $6,1 \pm 3,2$ пмоль/л, а загального Т3 – $0,28 \pm 0,22$ нмоль/л [117].

У клінічній практиці важливо враховувати вплив тиреоїдного профілю на ефективність лікування. Зокрема, при терапії інфікованого панкреонекрозу полімиксинами слід брати до уваги, що тироксин (Т4) та трийодтиронін (Т3) можуть впливати на їх метаболізм через інгібування активності UGT1A3 [118].

Дослідження Кас'ян В.В. та співавт. підкреслює, що інтеграція показників тиреоїдного профілю може суттєво доповнити традиційні системи оцінки тяжкості гострого панкреатиту (Ranson, APACHE II, BISAP), які мають обмежену точність. Зокрема, синдром низького Т3 розглядається як значущий предиктор розвитку прогресуючої мультиорганної недостатності, а низькі сироваткові концентрації тироксину (Т4) асоціюються з високою смертністю [119].

Застосування методів машинного навчання відкриває нові перспективи подолання обмежень традиційних діагностичних алгоритмів. Моделі МН ефективно аналізують медичну документацію та клініко-лабораторні дані, виявляючи неочевидні взаємодії [120, 121]. При ГП особливо цінним є прогнозування органної недостатності: моделі MT-GRU прогнозують ОН протягом наступних 24 годин [122], модель RF із п'ятьма цитокінами передбачає персистуючу ОН на ранніх стадіях [123], а для мультиорганної недостатності найефективнішими є моделі Adaboost [124] та ANN [125].

1.5. Еволюція хірургічної тактики при гострому панкреатиті

1.5.1. Від ранніх відкритих втручань до step-up підходу

Підхід до хірургічного лікування гострого панкреатиту зазнав суттєвої еволюції протягом останніх десятиліть. Традиційний метод, що передбачав ранні відкриті операції (лапаротомію та некректомію), супроводжувався високим рівнем ускладнень та летальності [2]. Накопичення доказової бази та розуміння патофізіологічних механізмів призвело до зміни парадигми лікування.

У сучасній практиці пріоритет надається "step-up" стратегії, яка базується на поетапному застосуванні інтервенційних методів – від найменш інвазивних (черезшкірна чи ендоскопічна санація) до відкритих операцій. Останні виконуються лише при неефективності попередніх етапів лікування [8, 34, 45, 126-128]. Такий підхід дозволяє мінімізувати хірургічну травму та знизити ризик післяопераційних ускладнень.

Показання до інвазивного лікування панкреонекрозу формуються на основі комплексної оцінки клінічної картини. Ключовими факторами є неефективність адекватного медикаментозного лікування, у випадках персистуючої ОН або при появі

нової ОН. При цьому основними показаннями до відкритих втручань при наявності місцевих змін є насамперед факт інфікування або значний обсяг некрозу підшлункової залози, а не етіологія гострого панкреатиту [32, 129].

Ефективність step-up підходу підтверджується сучасними дослідженнями. Дослідження Machicado J.D. та співавт. показало, що 42,8% пацієнтів із персистуючою органною недостатністю потребували інтервенційних методів (ендоскопічних, черезшкірних або хірургічних), що відображає сучасну тенденцію до використання комбінованих та етапних підходів [48]. Криворучко І.А. та співавт. у ретроспективному аналізі 211 пацієнтів продемонстрували, що комбінована тактика призводить до значущого зниження частоти післяопераційних ускладнень і смертності порівняно з традиційною відкритою некректомією. При цьому регресійний аналіз визначив наявність множинної дисфункції органів до та після операції як основний фактор ризику [130, 131].

Проте, незважаючи на доведену ефективність step-up підходу, низка питань потребує подальшого вивчення:

1. Оптимізація вибору методів малоінвазивного лікування.
2. Розробка чітких критеріїв для переходу до відкритих втручань.
3. Пошук шляхів зниження ризику органної недостатності при різних хірургічних підходах.
4. Удосконалення стратегій лікування інфікованого гострого панкреатиту.

Особлива актуальність цих питань обумовлена збереженням високої летальності при інфікованому гострому панкреатиті та необхідністю подальшої оптимізації лікувальних стратегій із урахуванням індивідуальних особливостей перебігу захворювання.

1.5.2. Роль мініінвазивних та ендоскопічних методів

Розвиток інтервенційних технологій суттєво змінив підходи до хірургічного лікування гострого панкреатиту. Особливого значення набули ендоскопічні методики, зокрема ЕРХПГ із сфінктеротомією, ендоскопічне дренивання псевдокіст та інфікованих скупчень [21, 45, 132]. Їх широке впровадження стало важливим компонентом сучасної step-up стратегії.

Мініінвазивні втручання, що включають ендоскопічні трансгастральні або черезшкірні дренування під контролем УЗД/КТ, дозволяють суттєво знизити ризик системних ускладнень порівняно з традиційними відкритими операціями. Особливо важливим є те, що у 30 – 40% пацієнтів із некротичним панкреатитом адекватне дренування виявляється достатнім методом лікування, що дозволяє уникнути повторних операцій [34, 133].

Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями, при інфікованому панкреонекрозі або симптомних псевдокістах перевагу слід надавати мінімально інвазивному доступу – ендоскопічному або черезшкірному (рівень доказовості 1A–1B) [8]. Такий підхід забезпечує мінімізацію хірургічної травми та пов'язаних із нею метаболічних порушень, що особливо важливо у пацієнтів із наявною органною дисфункцією. Це дозволяє знизити частоту післяопераційних ускладнень та скоротити терміни стаціонарного лікування. Крім того, можливість етапного виконання мініінвазивних втручань створює умови для індивідуалізації лікувальної тактики з урахуванням особливостей перебігу захворювання та динаміки органної недостатності.

1.5.3. Еволюція підходів до вибору термінів та типів хірургічних втручань при гострому панкреатиті

Сучасна концепція хірургічного лікування гострого панкреатиту базується на чітких показаннях та оптимальних термінах втручання. Інвазивне лікування панкреонекрозу (інфікованого чи неінфікованого) показано при неефективності адекватного медикаментозного лікування, стійкій органній недостатності або появі нової органної недостатності.

При визначенні термінів втручання ключовим є принцип максимальної відстрочки інвазивних маніпуляцій. При необхідності інвазивного втручання через клінічне погіршення або верифіковану інфекцію некрозу, міжнародні рекомендації наполягають на дотриманні 4-тижневого терміну для чіткого формування відмежованих ділянок некрозу (рівень доказовості 1C) [8, 34, 45, 126]. Сусак Я.М. та співавт. (2015) підкреслюють важливість формування інфільтративної зони навколо вогнищ некрозу з подальшим її розсмоктуванням [53].

Винятком із правила відтермінування є ургентні стани: геморагічні ускладнення (зокрема, псевдоаневризми), компресійний синдром з боку порожнистих органів, прогресуючі інфекційні процеси з наростанням органної недостатності. У таких випадках виконуються невідкладні втручання: емболізація кровотокових судин, ендоскопічні або черезшкірні маніпуляції, а в окремих ситуаціях – лапаротомія. Окремо слід відзначити, що при біліарній етіології легкого ГП рекомендовано виконання холецистектомії під час поточної госпіталізації (рівень доказовості 1C) [134].

Важливою тенденцією останніх років стало широке впровадження мініінвазивних технологій. Хомяк І.В. та співавт. продемонстрували високу ефективність ендоскопічно-ультразвукового (EUS) контрольованого дренування панкреатичних псевдокіст у пізню фазу захворювання [135]. Авторами також розроблено адаптовану тактику EUS-керованої некректомії при WOPN, що характеризується мінімальним спектром ускладнень.

Сучасна стратегія хірургічного лікування базується на персоналізованому "step-up" підході, що передбачає поетапне застосування різних методик. За даними Хомяк І.В. та співавт., такий диференційований підхід, що включає перкуторні ультразвукові інтервенції, EUS-контрольовані пункції та відеоасистовану ретроперитонеальну санацію (VARD), дозволяє значно знизити летальність порівняно зі стандартною тактикою [136]. При цьому хірургічне втручання показано лише після неефективності менш інвазивного підходу.

Особливу роль у зниженні частоти ускладнень та летальності відіграє методика *minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy* (MARPN), яка в рамках мультимодального підходу демонструє високу ефективність та безпечність [137]. Техніка VARD із використанням попередньо встановленого черезшкірного дренажу розглядається як оптимальний метод хірургічного лікування при неефективності консервативних заходів [34, 138]. Зростаючий досвід та досягнення в галузі періопераційного догляду призвели до значного покращення результатів лікування.

1.6. Індивідуалізація хірургічної тактики при гострому панкреатиті

Сучасна концепція лікування гострого тяжкого панкреатиту, згідно з рекомендаціями WSES 2019, характеризується суттєвою еволюцією клінічних підходів. Ключовими принципами стали: впровадження раннього ентерального харчування, селективне використання профілактичної антибіотикотерапії, консервативне ведення стерильного некрозу та інфікованого панкреонекрозу з відтермінуванням інвазивних втручань, а також перегляд тактики при біліарному панкреатиті. Ці зміни охоплюють всі аспекти ведення пацієнтів – від діагностики та антибактеріальної терапії до інтенсивного лікування та хірургічної тактики [8].

Базовими компонентами лікування залишаються адекватна аналгезія, корекція водно-електролітних порушень та підтримка гемодинаміки [139, 140]. Turunen A. та співавт. підкреслюють важливість ранньої оцінки ризику прогресування до тяжкої форми для своєчасної індивідуалізації інтенсивності терапії [23].

Остаточний вибір методу та обсягу операції (ендоскопічна некректомія, VARD або відкриті втручання) визначається комплексом факторів: поширенням некрозу, загальним станом пацієнта та досвідом мультидисциплінарної команди [2, 133, 137, 141-143]. При цьому відкрита некректомія зберігає своє місце як "рятівний" метод у складних випадках або при неефективності малоінвазивних підходів [2, 141].

Загальна тенденція спрямована на зменшення кількості ранніх агресивних відкритих операцій та впровадження персоналізованого алгоритму, що враховує тяжкість стану, анатомічні особливості ураження та загальний стан пацієнта. Таким чином, сучасне хірургічне лікування ГП базується на принципах поетапного підходу ("step-up"), мультидисциплінарній взаємодії та доказових стандартах [8, 128, 144].

1.7. Концепція патерн-орієнтованого підходу

1.7.1. Варіанти клінічного перебігу ГП

Сучасні дослідження демонструють значну гетерогенність клінічного перебігу гострого панкреатиту (ГП), що обумовлює необхідність диференційованого підходу до діагностики та лікування. Аналіз літературних даних свідчить, що у більшості випадків перебіг є легким та самолімітуючим, проте у 20% пацієнтів розвивається

гострий некротичний панкреатит (ГНП) із високим ризиком ранньої органної недостатності.

За даними численних досліджень, ГП може реалізуватися у двох основних варіантах перебігу:

а) легка "однотижнева" форма (interstitial edematous pancreatitis), що потребує лише симптоматичної та підтримувальної терапії [2, 43];

б) тяжка "пролонгована" форма (necrotizing pancreatitis), яка вимагає багатокомпонентної інтенсивної терапії та часто супроводжується необхідністю різних інвазивних втручань [45, 145].

Виділення типових варіантів перебігу (патернів) (наприклад, рання персистуюча органна недостатність із первинним ураженням серцево-судинної системи або відстрочений розвиток інфікованого некрозу) дозволяє точніше прогнозувати ризики та оптимізувати лікувальну тактику [139, 146].

Патофізіологічною основою "несприятливого" патерну ГП є надмірний імунзапальний відгук та порушення мікроциркуляції. Abdulla A. та співавт. (2012) продемонстрували центральну роль тромбоцитів у ініціації лейкоцитарного "rolling" та активації ендотелію підшлункової залози через регуляцію P-selectin. Це обґрунтовує використання показників тромбоцитарно-лейкоцитарної взаємодії як предикторів більш агресивного (деструктивного) варіанту перебігу ГП [41].

Turunen A. та співавт. підкреслюють важливість послідовної оцінки динаміки імунзапальної відповіді, оскільки характер фосфорилювання внутрішньоклітинних сигнальних шляхів може вказувати на домінування про- або протизапальних процесів і, відповідно, визначати тип клінічного перебігу [23].

Основним обмеженням існуючих діагностичних алгоритмів є недостатнє врахування молекулярних взаємодій між клітинами на початкових етапах захворювання. Більшість прогностичних моделей базується на загальних біомаркерах та клінічних шкалах, не враховуючи специфічні патерни органної дисфункції при виборі термінів та обсягу хірургічного втручання. Це обґрунтовує необхідність розробки нових біомаркерів та таргетних терапевтичних стратегій, орієнтованих на конкретні патерни перебігу захворювання.

Таким чином, існує нагальна потреба в розробці уніфікованих діагностичних алгоритмів, які б враховували комплекс клінічних, лабораторних та візуалізаційних даних для більш точного прогнозування перебігу захворювання та індивідуалізації лікувальної тактики.

1.8. Диференційована тактика лікування

Сучасні підходи до лікування гострого панкреатиту базуються на диференційованій оцінці тяжкості захворювання та індивідуальних особливостей його перебігу. Аналіз літератури свідчить про тенденцію до персоналізації терапевтичних стратегій залежно від характеру та динаміки ураження різних органів та систем.

При легких формах захворювання основна увага приділяється консервативній терапії з акцентом на адекватному знеболенні, ранньому ентеральному харчуванні та контрольованій інфузійній терапії. За даними досліджень, такі пацієнти можуть бути швидше переведені на пероральне харчування і навіть лікуватися амбулаторно за умови ретельного моніторингу [147-149].

У випадках тяжкого перебігу з розвитком ускладнень (інфікований некроз, кровотеча, абдомінальний компартмент-синдром) показані інвазивні втручання – від мініінвазивних (ендоскопічних, черезшкірних) до відкритих операцій [2, 150, 151]. При цьому важливим є дотримання принципів "enhanced recovery" та "step-up" підходу, що передбачає поетапне застосування різних методів лікування [45, 152, 153].

Особливу увагу дослідники приділяють мультидисциплінарному підходу в лікуванні тяжких форм захворювання. Координована робота хірургів, анестезіологів-реаніматологів та інтервенційних ендоскопістів дозволяє забезпечити комплексний моніторинг стану пацієнта та своєчасну корекцію лікувальної тактики.

Важливим аспектом є раціональне застосування фармакотерапії. Нещодавні дослідження показали, що необґрунтоване призначення деяких препаратів, зокрема надмірне використання кислотознижуючої терапії, може ускладнювати перебіг захворювання та призводити до розвитку ускладнень, що потребують хірургічного або ендоскопічного лікування [154].

Аналіз сучасної літератури свідчить, що існуючі підходи до диференційованого лікування недостатньо враховують органну недостатність як ключовий параметр тяжкості захворювання [31, 155, 156]. Це обумовлює необхідність розробки нових алгоритмів, які б дозволяли оптимізувати вибір лікувальної тактики (консервативної, ендоскопічної чи хірургічної) на основі прогнозування характеру та динаміки органної дисфункції.

Таким чином, сучасні тенденції в лікуванні гострого панкреатиту спрямовані на індивідуалізацію лікувальних підходів, проте потребують подальшого удосконалення з урахуванням особливостей розвитку та перебігу органної недостатності.

1.9. Висновок до Розділу 1

Епідеміологія та класифікація. Частота ГП невідмінно зростає, при цьому основними етіологічними факторами залишаються біліарна патологія та алкоголь. Класифікація RAC 2012 виділяє три ступені тяжкості, залежно від наявності та тривалості ОН.

Органна недостатність. Персистуюча ОН >48 год є визначальним чинником тяжкого перебігу. Патомеханізм полягає у поширеній системній запальній відповіді з можливою мультиорганною дисфункцією.

Прогнозування перебігу. Використовують низку шкал (APACHE II, BISAP, SIRS) та біомаркерів (CRP), однак жодна система не дає стовідсоткового результату. Візуалізація (КТ/МРТ) є незамінною для оцінки морфологічних змін та виявлення ускладнень.

Еволюція хірургічної тактики. Перехід від ранніх відкритих втручань до малоінвазивної «step-up» стратегії суттєво знизив летальність і кількість ускладнень. Оптимальні терміни некректомії – не раніше 3 – 4 тижнів, крім ургентних показань.

Патерн-орієнтований підхід. Передбачає ідентифікацію клінічних варіантів перебігу ГП із метою диференційованого застосування діагностичних та лікувальних алгоритмів.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії №2 Полтавського державного медичного університету (раніше – Українська медична стоматологічна академія) «Прогнозування та профілактика ускладнень при гострій абдомінальній хірургічній патології» (держреєстрація № 0111U006299).

Дослідження виконано на базі Комунального підприємства “Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради” м. Полтава.

2.1. Дизайн та етапи дослідження

Дизайн дослідження та розподіл пацієнтів по групах відповідає сучасним підходам, а загальна схема представлена на Рис. 1 [157]. Робота базується на результатах комплексного клінічного дослідження 169 пацієнтів із помірно тяжким та тяжким ГП, які проходили лікування в період з 2014 по 2024 роки в центрі торако-абдомінальної хірургії і/або відділення анестезіології та інтенсивної терапії КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР». Лікування та обстеження пацієнтів із гострим панкреатитом здійснювалось із дотриманням міжнародних рекомендацій, адаптованих до матеріально-технічного забезпечення та процедур, доступних у лікувально-профілактичному закладі.

2.2. Критерії включення:

1. Вік більше 18 років.
2. Відповідність принаймні двом з трьох критеріїв гострого панкреатиту за переглянутою класифікацією Атланти 2012 року (RAC) [158]: біль у животі, що відповідає захворюванню; біохімічні ознаки панкреатиту (рівень амілази та / або ліпази в сироватці більший ніж у три рази за верхній рівень норми); і характерні результати візуалізації черевної порожнини.
3. Встановлений діагноз гострий панкреатит помірно тяжкого та тяжкого ступеню при госпіталізації або трансформований на зазначений через 48 годин із моменту госпіталізації згідно RAC.
4. Аліментарна та ідіопатична етіологія гострого панкреатиту.

Пацієнти спостерігались до виписки та під час наступних госпіталізацій у разі їх госпіталізації в нашу лікарню. Також були включені пацієнти, переведені з інших лікарень. Для цих пацієнтів виписки з історій хвороб були отримані при госпіталізації, проаналізовані, а окремі елементи даних (наприклад, життєві показники при госпіталізації та лабораторні показники) були абстраговані за їх відсутності для аналізу.

Інформацію зібрано щодо пацієнтів із гострим панкреатитом, як первинним діагнозом на момент госпіталізації або підтвердженим клінічно під час перебування в лікарні. До вибірки також включали пацієнтів із рецидивуючим гострим панкреатитом за умови наявності 2 або більше задокументованих окремих епізодів ГП. Діагноз рецидивуючий гострий панкреатит встановлювали за умови повного зникнення симптомів ГП протягом 3 місяців між окремими епізодами [159].

Важливим елементом оцінки була наявність даних щодо дати виникнення перших симптомів гострого панкреатиту. При госпіталізації таких пацієнтів у ранню фазу гострого панкреатиту реєструвались характеристики наявної органної недостатності, було визначено динаміку виникнення рідинних скупчень, плевриту, асцити, показання до виконання пункційно-дренуючих втручань, а також відкритих оперативних втручань. Близько третини пацієнтів спостерігались у ранню фазу гострого панкреатиту на попередніх етапах лікування в районних лікарнях, тому для аналізу даних динаміки гострого панкреатиту було включено записи з виписок історій хвороб.

Критерії виключення:

1. Вагітність.
2. Супутні злоякісні новоутворення та загальносоматичні захворювання в стадії декомпенсації.
3. Відомий імунологічний дефіцит.
4. Гіпотиреоз та гіперпаратиреоз в анамнезі.
5. Вживання надмірних доз вітаміну D.
6. Відмова пацієнта від участі в дослідженні.

7. Перебування у стаціонарному відділенні менше 48 годин, наприклад, при фульмінантному перебігу ГП.

8. Відмова пацієнта від лікування.

Дослідження проведено з дотриманням основних положень ICH GCP та Гельсінської декларації з біомедичних досліджень. Протокол дослідження був схвалений комісією з питань біомедичної етики при науковому відділі Полтавського державного медичного університету.

Від усіх пацієнтів було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні та включення їх даних до наукового аналізу. У випадках критичного стану пацієнта інформована згода була отримана від найближчих родичів. Додатково оформлювалась згода на участь науково-педагогічних працівників ПДМУ в лікувальному процесі.

Дослідження включало 3 ключових етапи, які відповідно формують ретроспективну та перспективну частину (див. рис. 2.1). На першому етапі (2014 – 2019 рр.) проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 82 пацієнтів, які склали групу порівняння. У цій групі пацієнти розподілені на дві рівні підгрупи: підгрупа 1a (41 пацієнт), яка виступала в якості контролю для аналізу особливостей перебігу ГП у пацієнтів без органної недостатності та підгрупа 1b із органною недостатністю (41 пацієнт), у яких безпосередньо аналізувалась динаміка перебігу ОН. На основі детального аналізу клінічних, лабораторних та інструментальних даних, а також оцінки динаміки перебігу ОН цих пацієнтів були визначені характерні патерни перебігу ОН та розроблена прогностична модель з їх визначення. Аналіз характерних клінічних проявів протягом усього епізоду ГП за кожним із патернів ОН у підгрупі 1b дозволив розробити диференційований покроковий алгоритм лікування, що включав типові терміни та послідовність виникнення ускладнень.

Другий та третій етапи дослідження (2020 – 2024 рр.) мали проспективний характер, де виконувався аналіз 87 пацієнтів основної групи, яким було застосовано прогностичну модель визначення патернів органної недостатності з визначенням відповідності критеріями високого ризику виникнення ОН та приналежності до відповідного патерну ОН. Оригінальна прогностична модель визначення патернів ОН

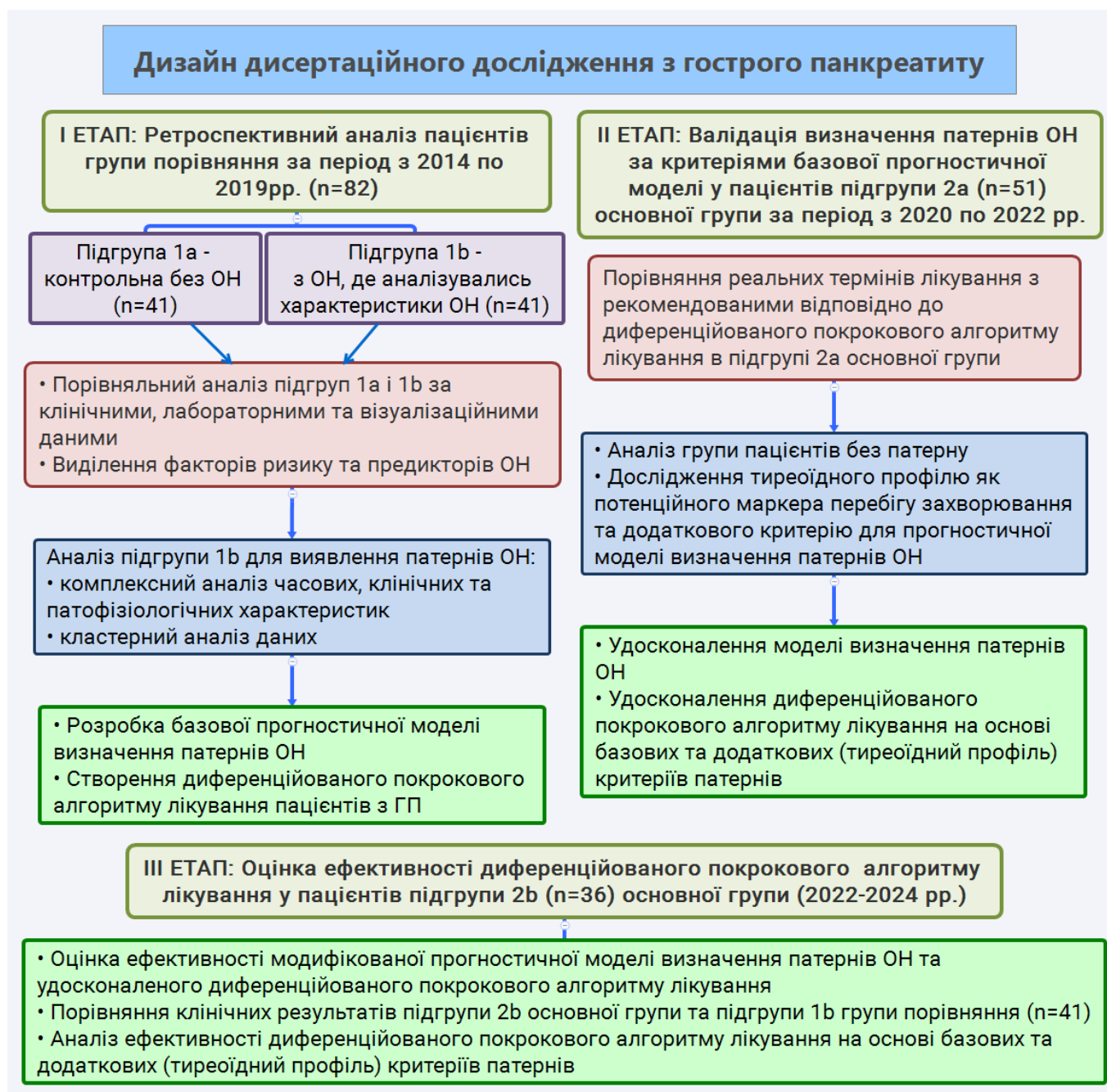
розроблена за даними аналізу підгрупи 1b групи порівняння. Основна група була розділена на дві підгрупи:

- підгрупа 2a (n=51) – визначала другий етап дослідження і включала пацієнтів, при аналізі яких здійснювали валідацію та подальше покращення розробленої прогностичної моделі, перевірили можливості визначення патернів ОН за встановленими критеріями та аналізу застосування алгоритму лікування. Додатково досліджувався тиреоїдний профіль як потенційний маркер перебігу захворювання та оцінка його ролі як додаткового критерію прогностичної моделі визначення патернів ОН;

- підгрупа 2b (n=36) – визначала третій етап дослідження і включала пацієнтів, яким застосували модифіковану модель визначення патернів ОН та оцінили ефективність удосконаленого диференційованого покрокового алгоритму лікування з урахуванням визначених патернів ОН та показників тиреоїдного профілю шляхом порівняння результатів із підгрупою 1b групи порівняння.

З метою зменшення дисперсії вибірки у дослідження включено історії хвороб пацієнтів, лікування яких максимально наближене до рекомендацій Всесвітнього товариства невідкладної хірургії щодо лікування тяжкого гострого панкреатиту від 2019 року (WSES) [8] та рекомендацій British medical journal Best Practice, Acute Pancreatitis (останнє використання - червень 2024 року) [160].

Дизайн дослідження та розподіл пацієнтів по групах



Примітки: ГП - гострий панкреатит; ОН - органна недостатність; підгрупа 2а використовувалась для валідації прогностичної моделі; підгрупа 2b використовувалась для оцінки ефективності вдосконаленого алгоритму лікування

2.3. Характеристика досліджуваної вибірки пацієнтів

Характеристику груп дослідження наведено у табл. 2.1. Статистичний аналіз не виявив значущих відмінностей між основною групою та групою порівняння за

досліджуваними параметрами ($p>0,05$), що свідчить про їх співставність та можливість коректного порівняння результатів лікування.

Таблиця 2.1.

Загальна характеристика пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Група порівняння (n=82)	Основна група (n=87)	p-value
Вік, роки*	45.0 (34.3-54.8)	46.0 (40.0-58.0)	0.139
Чоловіча стать, n (%)	61 (74.4)	58 (66.7)	0.272
ІМТ, кг/м ² *	27.5 (24.2-30.5)	27.3 (24.2-33.0)	0.689
Тяжкість за RAC 2012, n (%)			0.008
- помірно-тяжкий	44 (53.7)	29 (33.3)	
- тяжкий	38 (46.3)	58 (66.7)	
Етіологія, n (%):			
- аліментарна	47 (57.3)	56 (64.4)	0.348
- алкогольна	25 (30.5)	26 (29.9)	0.932
- ідіопатична	6 (7.3)	5 (5.7)	0.679
- медикаментозна	2 (2.4)	0 (0)	0.143
- післяпологова	2 (2.4)	0 (0)	0.143
Супутня патологія, n (%):			
- ІХС	38 (46.3)	40 (46.0)	0.962
- Артеріальна гіпертензія	40 (48.8)	49 (56.3)	0.326
- Цукровий діабет	6 (7.3)	14 (16.1)	0.078
ІМТ ≥ 30	24 (29.3%)	31 (35.6%)	0.378
Органна недостатність, n (%)	41 (50.0)	58 (66.7)	0.028

Примітка: * - дані представлені як медіана (міжквартильний розмах)

При порівнянні основних характеристик групи порівняння (n=82) та основної групи (n=87) не виявлено статистично значущих відмінностей за віком (45.0 (34.3-54.8) проти 46.0 (40.0-58.0) років відповідно, $p=0.139$), статтю (74.4% проти 66.7% чоловіків, $p=0.272$) та індексом маси тіла (27.5 (24.2-30.5) проти 27.3 (24.2-33.0) кг/м², $p=0.689$).

Переважна частина записів первинного огляду пацієнтів містила лише частково інформацію щодо причини виникнення гострого панкреатиту. Під час збору анамнезу у пацієнтів основної групи було виявлено розходження в трактуванні етіології гострого панкреатиту між вживанням алкоголю та жирної або смаженої їжі. Часто зазначалось формулювання «погіршення в дієті», що унеможливорює коректне

тракування етіологічного чинника. Зважаючи на труднощі диференціації, відповідно до записів медичної документації, етіологічні фактори, зазначені як «погіршення в дієті» відмічались як аліментарний, в той час, у разі чіткого зазначення вживання алкоголю в анамнезі – визначали алкогольну етіологію ГП.

Етіологія гострого панкреатиту основної вибірки пацієнтів зазначена як, N (%):

- аліментарна;
- алкогольна;
- ідіопатична;
- вживання медичних препаратів категорії ризику;
- інші.

В обох групах превалювала аліментарна (57.3% проти 64.4%, $p=0.348$) та алкогольна (30.5% проти 29.9%, $p=0.932$) етіологія гострого панкреатиту, без статистично значущих відмінностей між групами. Ідіопатична етіологія зустрічалась у 7.3% та 5.7% випадків відповідно ($p=0.679$), медикаментозна та післяпологова етіологія спостерігались лише в групі порівняння (по 2.4%).

За характером супутньої патології групи були порівняні за частотою ішемічної хвороби серця (46.3% проти 46.0%, $p=0.962$) та артеріальної гіпертензії (48.8% проти 56.3%, $p=0.326$). Відзначалась тенденція до більшої частоти цукрового діабету в основній групі (7.3% проти 16.1%, $p=0.078$). Ожиріння ($IMT \geq 30$) спостерігалось у 24 (29.3%) пацієнтів групи порівняння та 31 (35.6%) пацієнта основної групи ($p=0.378$). Статистично значущих відмінностей між групами за частотою супутніх захворювань не виявлено, що свідчить про їх однорідність за цими показниками.

Статистично значущі відмінності між групами виявлено за ступенем тяжкості гострого панкреатиту за RAC 2012 ($p=0.008$) та частотою органної недостатності ($p=0.028$). В основній групі спостерігалась більша частка пацієнтів із тяжким перебігом (66.7% проти 46.3%) та органною недостатністю (66.7% проти 50.0%).

У дослідженні переважали чоловіки (119 (70.4%)). Вік пацієнтів у групі порівняння становив 45.0 (34.3-54.8) років, в основній групі – 46.0 (40.0-58.0) років, що свідчить про однорідність груп за віковим складом ($p>0.05$). Розподіл пацієнтів за віковими категоріями відповідно до класифікації ВООЗ представлено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2.

Віковий розподіл пацієнтів основної групи та групи порівняння відповідно до списку кодів вікових груп ВООЗ [161]

Вік (роки)	Група порівняння, N (%)	Основна група, N (%)	p
19-29	11 (13.4)	3 (3.4)	0.019
30-39	18 (22.0)	18 (20.7)	0.841
40-49	18 (22.0)	27 (31.0)	0.330
50-59	22 (26.8)	23 (26.4)	0.954
60-69	8 (9.8)	10 (11.5)	0.714
≥70	6 (7.3)	7 (8.0)	0.859
Всього	82 (100,0)	87 (100,0)	

Примітка: дані представлені як абсолютна кількість спостережень (N) та відносна частка у відсотках (%). Відсотки округлені до десятих.

Статистично значущі відмінності виявлено лише для вікової категорії 19 – 29 років ($p=0.019$), яка була краще представлена в групі порівняння (13.4% проти 3.4% в основній групі).

Третина пацієнтів мали ожиріння ($IMT \geq 30$): 24 (29.3%) пацієнтів групи порівняння та 31 (35.6%) пацієнт основної групи ($p=0.378$). Цукровий діабет зустрічався приблизно у 12% пацієнтів (20 осіб), із тенденцією до більшої частоти в основній групі (16.1% проти 7.3% в групі порівняння, $p=0.078$). Ішемічна хвороба серця зустрічалася майже у половини пацієнтів (46.2% від загальної кількості). За пацієнтами вели спостереження до виписки з включенням даних наступних госпіталізацій.

Усі дослідження були схвалені комісією з питань біомедичної етики при науковому відділі Полтавського державного медичного університету. Попередньо пацієнтам основної групи було надано інформацію для учасника дослідження та підписано форму згоди.

У разі встановленого критичного стану пацієнта, що унеможлиблював надання згоди для хірургічного втручання, інформовану згоду оформлювали найближчі родичі.

2.4. Методи клінічного обстеження пацієнтів

Клінічне обстеження пацієнтів із гострим панкреатитом проводилось за стандартизованим комплексним підходом, що включав оцінку клінічних проявів захворювання, лабораторних показників та даних інструментальних досліджень. При надходженні пацієнтів до стаціонару здійснювалась детальна оцінка їх стану за наступними основними напрямками.

Оцінка клінічних проявів захворювання базувалась на детальному аналізі характеру больового синдрому з визначенням його локалізації (епігастральна ділянка, навколупупкова область або дифузний характер) та особливостей іррадіації болю в задньо-бічні ділянки живота. Проводилось ретельне об'єктивне обстеження пацієнтів з оцінкою рівня свідомості за спрощеною категорійною шкалою (ясна свідомість, дезорієнтація, ступор, без свідомості), що базувалася на принципах шкал AVPU (Alert, Voice, Pain, Unresponsive) та GCS (Glasgow Coma Scale), а також моніторингом життєво важливих показників, включаючи частоту серцевих скорочень, частоту дихання, середній артеріальний тиск та температуру тіла. Особлива увага приділялась визначенню потреби в респіраторній підтримці та застосуванні кардіотонічних препаратів.

Для стратифікації тяжкості стану пацієнтів використовувався комплекс валідованих прогностичних шкал, що включав шкалу Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) [162], критерії синдрому системної запальної відповіді (SIRS) та модифіковану шкалу комп'ютерної томографії (mCTSI).[163]

BISAP бал визначався для всіх пацієнтів протягом перших 24 годин із моменту госпіталізації відповідно до оригінальної методики (табл.2.3)[162]. SIRS, як компонент шкали BISAP, оцінювався при госпіталізації та через 2 ± 1 тижні відповідно до клінічної потреби.

Таблиця 2.3.

Розподіл балів за шкалою BISAP у групах дослідження при госпіталізації [162]

Бали BISAP	Група порівняння (n=82)	Основна група (n=87)	Спостережувана смертність (%)
0	45 (54.9%)	40 (46.0%)	0.1%
1	26 (31.7%)	31 (35.6%)	0.4%
2	11 (13.4%)	12 (13.8%)	1.6%

3	0 (0%)	4 (4.6%)	3.6%
---	--------	----------	------

Примітка: статистична значущість різниці між групами за точним критерієм Фішера $p = 0.230$

При оцінці тяжкості стану пацієнтів за шкалою BISAP при госпіталізації в групі порівняння переважали пацієнти з 0 балів – 45 (54.9%) та 1 балом – 26 (31.7%), 11 пацієнтів (13.4%) мали 2 бали. В основній групі розподіл був подібним: 0 балів – 40 (46.0%), 1 бал – 31 (35.6%), 2 бали – 12 (13.8%), та 3 бали мали 4 пацієнта (4.6%). Статистичний аналіз не виявив значущих відмінностей між групами (точний критерій Фішера, $p = 0.230$), що свідчить про їх однорідність за тяжкістю стану на момент госпіталізації за шкалою BISAP.

Таблиця 2.4.

Розподіл пацієнтів за наявністю SIRS у групах дослідження при госпіталізації

SIRS	Група порівняння (n=82)	Основна група (n=87)
SIRS(-)	65 (79.3%)	61 (70.1%)
SIRS(+)	17 (20.7%)	26 (29.9%)

Примітка: статистична значущість різниці між групами за критерієм χ^2 з поправкою Єйтса $p = 0.172$

Для об'єктивної оцінки структурних змін підшлункової залози та перипанкреатичної клітковини у пацієнтів із гострим панкреатитом було використано модифікований індекс тяжкості комп'ютерної томографії (modified CT severity index, mCTSI). КТ з внутрішньовенним контрастуванням виконувалась через 48 – 72 години після госпіталізації для диференціації інтерстиціального та некротичного панкреатиту, а також при погіршенні клінічного стану пацієнта в динаміці та через 2 ± 1 тижні з моменту госпіталізації.

Модифікований індекс тяжкості КТ включає оцінку трьох основних параметрів: запалення підшлункової залози (0 – 4 бали), панкреонекроз (0 – 4 бали) та наявність позапанкреатичних ускладнень (0 – 2 бали). Максимальна сума балів складає 10. При оцінці 0 – 2 бали стан класифікується як легкий панкреатит, 4 – 6 балів – помірної тяжкості, 8 – 10 балів – тяжкий перебіг захворювання.

Таблиця 2.5.

Розподіл балів за шкалою mCTSI у групах дослідження при госпіталізації

Бали mCTSI	Група порівняння (n=32)	Основна група (n=40)
0	1 (3.1%)	2 (5.0%)
2	2 (6.3%)	4 (10.0%)
4	16 (50.0%)	9 (22.5%)
6	9 (28.1%)	24 (60.0%)
8	4 (12.5%)	1 (2.5%)

Примітка: статистична значущість різниці між групами за точним критерієм Фішера $p = 0.029$

Оцінка структурних змін підшлункової залози та перипанкреатичної клітковини за модифікованим індексом тяжкості комп'ютерної томографії (mCTSI) показала статистично значущі відмінності між групами ($p = 0.029$). У групі порівняння переважали пацієнти з 4 балами (50.0%), тоді як в основній групі – з 6 балами (60.0%). Також у групі порівняння спостерігалась більша частка пацієнтів із 8 балами (12.5% проти 2.5%). Ці дані свідчать про різний характер структурних змін у досліджуваних групах.

При обстеженні пацієнтів проводилась оцінка місцевих та системних ускладнень. Для характеристики місцевих ускладнень досліджувалась наявність відгородженого панкреонекрозу, некрозу підшлункової залози, інфікованих панкреатичних скупчень та гострих перипанкреатичних скупчень рідини за даними клінічного обстеження та методів візуалізації.

Системні ускладнення оцінювались шляхом виявлення паралітичної кишкової непрохідності, асцити та пневмонії. В процесі лікування проводився моніторинг потреби в інтервенційних втручаннях та інтенсивній терапії. Реєструвались терміни госпіталізації від початку захворювання, загальна тривалість стаціонарного лікування та тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії.

Методи клініко-лабораторного обстеження. Включали в себе комплексну оцінку загальноклінічних, біохімічних, інструментальних показників та тиреоїдного профілю пацієнтів із гострим панкреатитом.

Клінічне обстеження пацієнтів проводилось із детальною оцінкою локалізації абдомінального болю (епігастральний, навколупупковий, дифузний), наявності його

іrrадіації в задньо-бічні ділянки, рівня свідомості (ясна свідомість, дезорієнтація, ступор, без свідомості), та об'єктивних проявів захворювання. Реєструвалися показники життєдіяльності: частота дихання, частота серцевих скорочень, середній артеріальний тиск, температура тіла. Особлива увага приділялась виявленню асцит-перитоніту, паралітичної кишкової непрохідності та визначенню потреби в респіраторній або кардіотонічній підтримці.

Лабораторні дослідження включали розгорнутий загальний аналіз крові з визначенням рівня лейкоцитів, нейтрофілів (у тому числі паличкоядерних) і лімфоцитів в абсолютних та відносних значеннях, показників ШОЕ, кількості та середнього об'єму тромбоцитів (MPV), гемоглобіну та гематокриту. Загальний аналіз крові виконували за методикою за В. Е. Предтеченського та із застосуванням автоматичних гематологічних аналізаторів. Зокрема кількість тромбоцитів та середній об'єм тромбоцитів (MPV) у комплексному дослідженні клінічного аналізу крові було визначено з використанням автоматичних гематологічних аналізаторів MINDRAY BC-5150 або BC-3000 plus виробництва Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co. Визначення загального аналізу крові рутинно проводилося усім пацієнтам у ВІТ та хірургічному відділенні протягом перших 24 год після госпіталізації та в динаміці за відповідних клінічних показань. Якщо протягом доби було доступно більше одного вимірювання, для аналізу були включені аналізи з найбільшими відхиленнями значень.

Біохімічне дослідження крові охоплювало визначення рівнів креатиніну, сечовини, загального білірубіну, АЛТ, АСТ, амілази крові, глюкози та фібриногену. Додатково проводився аналіз сечі з визначенням її рН, питомої ваги та рівня діастази.

Активність АЛТ визначали за уніфікованим динітрофенілгідразиним методом Райтмана-Френкеля, концентрацію загального білірубіну в сироватці крові визначали за уніфікованим методом Йендрашика-Грофу, вміст α -амілази визначали спектрофотометричним методом (за Вольгемутом), рівень глюкози в сироватці аналізували глюкозооксидазним методом за Хагедором-Йэнсенем, електроліти плазми – уніфікованим методом плазменної фотометрії, сечовини – за кольоровою

реакцією з діацетилмонооксимом, креатиніну за Яффе в модифікації Попера та співавт.

Починаючи з 2020 року в діагностичний алгоритм було включено комплексне дослідження тиреоїдного профілю з визначенням вільного Т3, вільного Т4 і ТТГ. Лабораторний моніторинг тиреоїдних показників проводився протягом перших 48 годин із моменту госпіталізації пацієнтів. Важливе діагностичне значення мало виявлення синдрому низького Т3, який характеризувався:

- зниженням загального Т3 <1.2 нмоль/л;
- нормальним рівнем ТТГ;
- специфічними змінами співвідношення Т3/Т4.

Дослідження виконувались на базі сертифікованої лабораторії Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ПДМУ з використанням мікропланшетного фотометра для імуноферментного аналізу LabLine-026 (Австрія). Визначення концентрації гормонів здійснювалось за допомогою стандартизованих наборів реагентів виробництва ТОВ "Хема" (Україна). Принцип визначення вільного трийодтироніну (вТ3) та вільного тироксину (вТ4), ТТГ та їх референтні значення зазначені у листі-вкладенні до наборів реагентів виробництва ТОВ "Хема" (Україна) та представлені у додатку А.

Для оцінки тяжкості стану пацієнтів застосовувались шкали BISAP, наявність синдрому системної запальної відповіді (SIRS) та модифікований КТ-індекс тяжкості (mCTSI).

Інструментальні методи дослідження. Діагностична програма включала комплексне обстеження пацієнтів на різних етапах перебігу захворювання. Особлива увага приділялась динамічній оцінці локальних та системних ускладнень гострого панкреатиту. Більшість пацієнтів пройшли як КТ, так і УЗД. Налаштування та процедура виконання зазначених обстежень представлена в додатку Б.

Ультразвукова діагностика проводилась на апараті «Logiq C 5» (General Electric, США). КТ-дослідження проводилось за стандартним протоколом із трифазним контрастним підсиленням на апараті Aquilon Prime SP 160 (Toshiba, Японія) в спіральному режимі з мультипланарною реконструкцією. Рентгенологічне

дослідження грудної клітини та черевної порожнини здійснювали з використанням апарату «RS-50A» (Shimadzu, Японія). Ендоскопічне дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту проводилось фіброгастродуоденоскопом «GIF-E3» (Olympus, Японія).

Відповідні демографічні, лабораторні, візуалізаційні дані та клінічні результати були зафіксовані для кожного пацієнта. Виконано аналіз динамічних змін у окремих категорій хворих основної групи та групи порівняння в ранню та пізню фазу гострого панкреатиту.

Методика оцінки органної недостатності включала в себе визначення типу органної недостатності з відповідним кількісним та якісним аналізом та відстеженням їх взаємозв'язку з синдромом низького трийодтироніну та іншими потенційними прогностичними параметрами.

Моніторинг органної недостатності здійснювався із застосуванням модифікованої шкали мультиорганної дисфункції mMODS, згідно рекомендацій RAC [158, 164] При цьому проводилась диференціація характеру органної недостатності на транзиторну (тривалістю менше 48 годин) та персистуючу (тривалістю понад 48 годин). Окремо оцінювалась наявність ОН за системами, кількість уражених органних систем із виділенням моноорганної (недостатність однієї системи органів) та мультиорганної (недостатність двох і більше систем). Також відмічено виникнення ОН у перші 48 годин (рання ОН), у перші 14 діб із моменту виникнення симптомів ГП (ОН в ранню фазу ГП) та після 14 доби, що відповідає виникненню ОН у пізню фазу ГП.

У разі відсутності відповідних критеріїв оцінювання за записами історії хвороби враховувались також еквівалентні показники.

Для визначення дихальної недостатності в разі відсутності даних за тиск розчиненого кисню в артеріальній крові (PaO_2) визначали пропорційні значень до насичення артеріальної крові киснем, за даними пульсоксиметрії (SpO_2). Відповідне співвідношення SpO_2 до PaO_2 представлено в табл. 2.6 [165].

Таблиця 2.6.

*Пропорція значення насичення артеріальної крові киснем до тиску розчиненого
кисню в артеріальній крові*

Сатурація SpO₂, %	PaO₂, мм.рт.ст.
95-98	80-100
90	60
75	40

За відсутності даних про концентрацію кисню в газовій суміші, яка вдихається (FiO₂), використовували дані за додаткову кисневу підтримку та її тип (див. табл. 2.7) [166].

Таблиця 2.7

*Відношення об'єму кисню для підтримки дихання до FiO₂ при різних способах
його доставки*

Частка вдихуваного кисню, що доставляється через:	Повітря, л	0.5	1	2	3	4	5	6	7
Стандартна канюля	0.21	0.23	0.24	0.28	0.31	0.34	0.37	0.41	0.44
Резервуарна канюля	0.21	0.29	0.31	0.35	0.38	0.41	0.45	0.48	0.51

Додатково проводили аналіз частоти залучення окремих органних систем: дихальної, серцево-судинної та ниркової.

Лікувальна тактика при гострому панкреатиті базувалась на комплексному підході з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій та нормативних документів. Основою слугували Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з ГП № 297 від 02.04.2010 та Удосконалений алгоритм діагностики та лікування ГП №5 від 07.06.2012. Додатково враховувались актуальні рекомендації BMJ Best Practice щодо лікування гострого панкреатиту [160].

2.5. Методи збору та аналізу даних.

Первинний збір та аналіз даних записів історій хвороб здійснювався з використанням програмного забезпечення APRES (Advanced Platform for Research and Evidence Systemization), розробленого на базі системи управління базами даних

Microsoft Access 2021 LTSC MSO (16.0.14332.20649) 64-розрядна версія. Дані інструменту APRES організовано відповідно до міжнародного стандарту LOINC версії 2.75 (Regenstrief Institute, Inc.), що забезпечило уніфікацію отриманих медичних вимірювань та спостережень.

Структура бази даних APRES побудована на основі реляційної моделі з головною таблицею A_A_Patient (містить демографічні дані пацієнтів) та пов'язаною з нею таблицею B_A_Disease (епізоди захворювання), яка включає діагностичні дані, деталі госпіталізації та клінічні показники. Таблиці B_A_Disease підпорядковано допоміжні таблиці, що містять детальні дані різних аспектів перебігу захворювання, включаючи лабораторні дослідження, органну недостатність, ускладнення, хірургічні та мініінвазивні втручання. Архітектура бази даних забезпечує можливість реєстрації множинних епізодів для одного пацієнта, що дозволяє відстежувати повторні госпіталізації та динаміку захворювання.

Основна навігаційна форма APRES має ієрархічну структуру з шістьма функціональними блоками. Блок COURSE (Перебіг захворювання) включає підформи для документування щоденного статусу пацієнта та загальних даних про епізод захворювання. Блок LABS (Лабораторні дослідження) містить підформи для базових та спеціалізованих лабораторних досліджень. У блоці ICU (Інтенсивна терапія) документуються параметри інтенсивної терапії та здійснюється моніторинг стану пацієнта. Блоки IMAGING, PROCEDURES та SURGERY призначені для реєстрації даних візуалізаційних досліджень, мініінвазивних процедур та хірургічних втручань відповідно. В окремому модулі міститься функціональність для обчислення прогностичних шкал (APACHE II, BISAP, mMODS, SIRS, CTSI, mCTSI) та визначення наявності й тяжкості органної недостатності.

Центральним елементом звітної документації APRES є звіт ReportEpisode — комплексний двомовний (українською та англійською) документ, що структуровано відображає всю клінічну інформацію про епізод гострого панкреатиту. Звіт містить ідентифікаційний блок із демографічними даними пацієнта, детальну клінічну інформацію, включаючи діагноз, етіологію, дати госпіталізації, та приналежність до

дослідницької групи. У звіті фіксуються всі аспекти етичного супроводу дослідження, детальні клініко-лабораторні дані та результати оцінки за прогностичними шкалами.

ReportEpisode включає підзвіти з детальною інформацією про органну недостатність та ускладнення захворювання. У спеціалізованих розділах документуються всі мініінвазивні та хірургічні втручання із зазначенням дат, типів та кількості. Завершальна частина звіту містить інформацію про результати лікування, включаючи тривалість госпіталізації, перебування у відділенні інтенсивної терапії та кінцевий результат. Для верифікації даних передбачено місце для підпису дослідника та керівника.

Звіт ReportEpisode забезпечує стандартизовану документацію всього клінічного перебігу захворювання та дозволяє ефективно порівнювати результати лікування між різними групами пацієнтів.

Система APRES забезпечує комплексний збір різноманітних параметрів, включаючи ідентифікаційні та демографічні дані пацієнта, анамнестичні відомості про захворювання та коморбідність, детальні клінічні дані щодо симптоматики та об'єктивного стану пацієнта. Глибокий аналіз лабораторних показників доповнюється автоматизованим обчисленням прогностичних шкал. Система дозволяє відстежувати наявність та динаміку органної недостатності, розвиток ускладнень, а також документувати всі діагностичні та лікувальні втручання. Особлива увага приділяється фіксації результатів лікування з урахуванням тривалості госпіталізації та кінцевого результату.

Впровадження системи APRES забезпечило єдиний стандартизований підхід до збору і аналізу даних пацієнтів із гострим панкреатитом. Інтеграція з аналітичним інструментом XLSTAT дозволила проводити детальний статистичний аналіз взаємозв'язків між клінічними параметрами і результатами лікування. Завдяки структурованому підходу до документування клінічних даних вдалося ідентифікувати специфічні патерни органної недостатності у різних досліджуваних групах, що стало основою для розробки вдосконаленого алгоритму хірургічного лікування, який було впроваджено у підгрупі 2а основної групи дослідження.

Методи статистичного аналізу

Дані, необхідні для аналізу, оброблялись програмним пакетом Microsoft Office 2021 Professional Plus. Результати обробки первинних даних із використанням інструменту APRES були імпортовані у формат Microsoft Excel 2021 для статистичного аналізу. Статистичний аналіз даних проводився за допомогою програмного забезпечення XLSTAT 2021 Perpetual version (Addinsoft, Paris, France) [167].

Оцінка характеру розподілу кількісних змінних проводилась із застосуванням критерію Шапіро-Уїлка, за результатами якого було встановлено, що переважна більшість показників мала розподіл, що відрізнявся від нормального. Враховуючи це, для опису кількісних даних використовувались відповідні методи представлення: для показників із нормальним розподілом застосовувались середнє значення та стандартне відхилення ($M \pm SD$), тоді як для показників із ненормальним розподілом використовувались медіана та міжквартильний розмах $Me (Q1-Q3)$.

Для забезпечення якості даних та виявлення екстремальних значень, що могли виникнути внаслідок помилок вимірювання або документування, застосовувався тест Граббса (Grubbs' test) для ідентифікації статистичних викидів у кількісних змінних із нормальним розподілом. Критичний рівень значущості для тесту Граббса приймався $\alpha=0.05$. Виявлені викиди підлягали додатковій верифікації через аналіз первинної медичної документації.

Порівняльний аналіз між групами проводився з використанням параметричних або непараметричних методів залежно від характеру розподілу даних. Для порівняльного аналізу між незалежними групами використовувався U-критерій Манна-Уїтні для кількісних показників із ненормальним розподілом та t-критерій Стюдента для нормально розподілених даних. Категоріальні дані аналізувались за допомогою критерію χ^2 Пірсона при очікуваних частотах більше п'яти або точного тесту Фішера при менших частотах. При аналізі динаміки показників застосовувався критерій Краскела-Волліса з подальшим post-hoc аналізом за методом Данна для ненормально розподілених даних або однофакторний дисперсійний аналіз для нормального розподілу. Для множинних порівнянь застосовувалась поправка

Бонферроні з відповідною корекцією критичного рівня статистичної значущості при апріорно запланованих порівняннях та метод Холма-Бонферроні для post-hoc аналізу. Оцінка динаміки показників у часі здійснювалась за допомогою критерію Фрідмана для ненормально розподілених даних або дисперсійного аналізу з повторними вимірюваннями для нормального розподілу.

Взаємозв'язки між показниками оцінювались за допомогою кореляційного аналізу з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона для показників із нормальним розподілом та коефіцієнта рангової кореляції Спірмена для показників з ненормальним розподілом та порядкових змінних. Сила кореляційного зв'язку інтерпретувалась як слабка при $r < 0.3$, помірна при $r = 0.3 - 0.7$ та сильна при $r > 0.7$.

Для прогнозування приналежності до множинних категорій органної недостатності використовувалась мультиноміальна логістична регресія з алгоритмом максимальної правдоподібності Ньютона-Рафсона. Модель будувалась з використанням референтної категорії "відсутність органної недостатності". Якість моделей оцінювалась за критерієм $-2 \log(\text{Likelihood})$, коефіцієнтами детермінації McFadden R^2 та Nagelkerke R^2 . Для бінарних результатів застосовувалась бінарна логістична регресія з покроковим включенням предикторів та оцінкою якості за допомогою коефіцієнтів R^2 Кокса-Снелла та R^2 Нагелькерке.

Загальний зв'язок між клінічними результатами та категоріями органної недостатності і ускладнень порівнювався з клінічними характеристиками та результатами з використанням одновимірного аналізу. Зв'язок між клінічними результатами та групами за рівнем змінних визначався за допомогою трендового тесту Кокрана-Армітеджа для бінарних даних, таких як смертність, госпіталізація у відділення інтенсивної терапії та потреба в інтервенціях. Для безперервних даних, включаючи тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та загальну тривалість госпіталізації, застосовувався трендовий тест Манна-Кендалла.

Для виявлення характерних патернів перебігу органної недостатності застосовувався ієрархічний кластерний аналіз із використанням методу Варда та евклідової відстані. Оптимальна кількість кластерів визначалась на основі аналізу дендрограми та показників внутрішньокласової варіації. Дослідження взаємозв'язків

між типами хірургічних втручань, еволюцією рідинних скупчень та виявленими патернами проводилось за допомогою множинного аналізу відповідностей (MCA), що дозволило виявити приховані асоціації між категоріальними змінними.

Для незалежної валідації виділених патернів застосовувався факторний аналіз змішаних даних (FAMD), що дозволяє одночасно аналізувати кількісні та категоріальні змінні. П'ятифакторна модель із кумулятивною варіабельністю більше сорока відсотків використовувалась для підтвердження об'єктивності класифікації. Квадратичні навантаження змінних оцінювались для визначення їх внеску у формування факторного простору. Додатково для перевірки стабільності результатів застосовувався метод PCAmix.

Прогностична значущість показників оцінювалась за допомогою ROC-аналізу з визначенням площі під кривою (AUC), чутливості, специфічності та оптимальних точок відсічення за індексом Юдена. Для побудови прогностичних моделей застосовувався логістичний регресійний аналіз із розрахунком відношення шансів (OR) та їх дев'яностоп'ятивідсоткових довірчих інтервалів. Валідація прогностичної моделі включала оцінку її калібрування за допомогою тесту Хосмера-Лемешова з розподілом на децилі ризику та внутрішню валідацію на підгрупі 2a, що включала п'ятдесят один пацієнт.

Аналіз виживаності проводився з використанням моделі пропорційних ризиків Кокса з розрахунком відношення ризиків (HR) та їх дев'яностоп'ятивідсоткових довірчих інтервалів. Час до настання подій аналізувався з урахуванням цензурування даних. Додатково проводився непараметричний аналіз виживаності за методом Каплана-Мейєра з побудовою кривих виживання та розрахунком обмеженого середнього часу виживання (Restricted Mean Survival Time). Порівняння кривих виживання між групами здійснювалось за допомогою log-rank тесту. Для контролю впливу стратифікаційних змінних використовувався метод Кохрана-Ментела-Хензеля з розрахунком загального відношення шансів Ментела-Хензеля.

Для відбору потенційних предикторів у прогностичну модель проводився однофакторний аналіз із використанням критерію Манна-Уїтні для кількісних показників та точного критерію Фішера для категоріальних змінних. Показники, що

продemonстрували статистично значущий зв'язок із розвитком ускладнень, включались у подальший багатofакторний аналіз.

Визначення ієрархічної структури прийняття рішень та оптимальних порогових значень безперервних змінних здійснювалось за допомогою методу дерев класифікації CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detector). Параметри побудови дерева включали максимальну глибину чотири рівні, рівень значимості п'ять відсотків для поділу вузлів відповідно до загальноприйнятого критерію статистичної значущості, мінімальну кількість спостережень у батьківському вузлі десять та у дочірньому вузлі три.

Для аналізу частоти повторюваних подій, таких як хірургічні втручання та інвазивні процедури, використовувалась регресія Пуассона з розрахунком показників частоти (Incidence Rate Ratio, IRR) та їх дев'яностоп'ятивідсоткових довірчих інтервалів. При виявленні надмірної дисперсії застосовувалась квазі-Пуассонівська регресія. Оцінка впливу категоріальних факторів на кількісні результати з урахуванням коваріат проводилась за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA) з forward-відбором предикторів. Скориговані середні (least squares means) порівнювались із використанням поправки Тьюкі для множинних порівнянь.

Обробка пропущених даних здійснювалась диференційовано залежно від характеру та обсягу пропусків із використанням методу множинної імпутації на основі ланцюгів Маркова (MCMC). Для змінних із помірним відсотком пропущених даних застосовувався метод найближчих сусідів (Nearest Neighbor Algorithm), що забезпечував використання реальних значень із вибірки. При високому відсотку пропусків використовувалась множинна імпутація з генерацією від п'ятдесяти до ста імпутаційних наборів залежно від інтенсивності пропущених даних. Враховуючи лонгітудинальний характер дослідження, імпутація проводилась послідовно для кожної часової точки з використанням попередніх вимірювань як предикторних змінних.

Валідація отриманих результатів здійснювалась шляхом комплексного статистичного аналізу з визначенням діагностичної точності за допомогою ROC-аналізу, розрахунком площі під кривою (AUC), показників чутливості, специфічності,

позитивної та негативної прогностичної цінності. Для оцінки надійності отриманих даних проводився порівняльний аналіз із традиційними прогностичними шкалами BISAP, SIRS та mCTSI шляхом співставлення їх операційних характеристик. Стабільність класифікації оцінювалась за допомогою аналізу внутрішньокласової та міжкласової варіації. Перевірка прогностичних характеристик здійснювалась на підгрупі 2a, що включала п'ятдесят один пацієнт, що дозволило оцінити відтворюваність результатів на незалежній вибірці. Після цього виконувалась оцінка ефективності впровадженого алгоритму на підгрупі 2b, яка налічувала тридцять шість пацієнтів.

Аналіз ефективності терапевтичних втручань проводився за принципом intention-to-treat для всіх пацієнтів незалежно від дотримання протоколу, що забезпечувало об'єктивність оцінки в реальних клінічних умовах із урахуванням можливих протокольних відхилень. Додатково проводився аналіз пацієнтів без чітко визначеного патерну з оцінкою їх клінічних характеристик та подальшою корекцією референтних значень параметрів прогностичної моделі.

У всіх випадках перевірка статистичних гіпотез проводилась при довірчій вірогідності більше 95%, критичний рівень значущості приймався меншим 0.05. При оцінці прогностичної цінності патернів та тиреоїдних показників додатково враховувалась необхідність корекції для множинного тестування з використанням методу Холма-Бонферроні.

2.6. Список використаних літературних джерел:

1. Joseph N, Liu G, Varghese C, Lim W, Xu W, Wells CI, et al. Systematic Review of Volume and Methodological Quality of Randomised Trials in Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2024.
2. Sarr MG, Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, et al. The new revised classification of acute pancreatitis 2012. *Surg Clin North Am*. 2013;93(3):549-62.
3. Guda NM, Muddana V, Whitcomb DC, Levy P, Garg P, Cote G, et al. Recurrent Acute Pancreatitis: International State-of-the-Science Conference With Recommendations. *Pancreas*. 2018;47(6):653-66.

4. Leppaniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019;14:27.
5. Alexiou A, Grundlingh J, Doe J. Acute pancreatitis. *BMJ Best Practice* [Internet]. 2023 15.08.2023 [cited 2023 15.08]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000118>.
6. Organization WH. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals: World Health Organization; 2023.
7. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, et al. A Prospective Evaluation of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis Score in Assessing Mortality and Intermediate Markers of Severity in Acute Pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2009;104(4):966-71.
8. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology.* 1985;156(3):767-72.
9. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA.* 2011;306(23):2594-605.
10. Goodgame B, Zeserson E, Hess JD, Hoon C, Lamb K, Maheshwari V, et al. 414 CORRELATION OF PULSE OXIMETRY AND ARTERIAL PO2 IN THE UNDIFFERENTIATED CRITICALLY ILL PATIENT. *Critical Care Medicine.* 2012;40:1-328.
11. Tiep BL, Dumont CP. Using a Reservoir Nasal Cannula in Acute Care. *Critical Care Nurse.* 2002;22(4):41-6.
12. Addinsoft. XLSTAT. 2021 ed: Addinsoft; 2021.

РОЗДІЛ 3. ДИНАМІКА ПЕРЕБІГУ ОРГАННОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТЯЖКИМ ГОСТРИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Проведено детальний аналіз вибірки щодо наявності, типу та часових характеристик органної недостатності. Визначено ключові предиктори розвитку органної недостатності, включаючи клінічні показники, біомаркери та наявність супутньої патології при госпіталізації. Проаналізовано динаміку органної недостатності (ОН) в ранню та пізню фази захворювання з особливою увагою до випадків ранньої органної недостатності (перші 48 годин від початку симптомів). Окремо охарактеризовано випадки транзиторної та персистуючої недостатності різних систем органів (респіраторної, ренальної та серцево-судинної), а також мультиорганної недостатності. На основі кластерного аналізу визначено та охарактеризовано типові патерни органної недостатності, що дозволило розробити диференційований підхід до діагностики та лікування. Запропоновано алгоритми оптимізації лікувальної тактики з урахуванням виявлених предикторів патернів несприятливого перебігу захворювання.

Група порівняння (82 пацієнти) розділена на дві підгрупи залежно від наявності органної недостатності за критеріями mMODS: підгрупа 1a (контрольна) без ОН – 41 пацієнт та підгрупа 1b з ОН – 41 пацієнт. У підгрупі 1b проаналізовано характеристики ОН для визначення потенційних маркерів її прогнозування з урахуванням тривалості, часу настання та кількості задіяних систем. Оцінка показників проводилась при госпіталізації, на 7-му, 14-ту та 21-шу добу.

У групі порівняння (n=82) панкреонекроз розвинувся у 44 (53.67%) пацієнтів, із них інфікування відмічалось у 16 (19.5%). Найчастішими локальними ускладненнями були рідинні скупчення – 81 (98.8%) та асцит – 49 (59.8%). Загальна летальність склала 6.1% (n=5) пацієнтів.

3.1. Порівняльна характеристика клінічних та лабораторних показників у пацієнтів групи порівняння залежно від наявності органної недостатності

У підгрупі 1a проаналізовано загальноклінічні параметри та результати лікування для визначення ролі ОН у динаміці перебігу ГП. У пацієнтів підгрупи 1b

реєструвалась динаміка перебігу ОН, її тривалість протягом усього часу перебування в лікарні.

У підгрупі 1a некротизуючий панкреатит розвинувся у 15 (36.6%) пацієнтів, при цьому всі випадки представлені стерильним панкреонекрозом – 15 (36.6%) пацієнтів, інфікованого панкреонекрозу не зафіксовано. Серед рідинних скупчень найчастіше спостерігались гострі некротичні скупчення (acute necrotic collection, ANC) у 15 (36.6%) пацієнтів та гострі перипанкреатичні рідинні скупчення (acute peripancreatic fluid collection, APFC) у 7 (17.1%) випадків. Відмежовані панкреатичні некротичні скупчення (walled-off pancreatic necrosis, WON) не зафіксовано жодного разу, панкреатичні псевдокісти (acute pancreatic pseudocyst, APP) розвинулись у 2 (4.9%) випадків, інфіковані панкреатичні рідинні скупчення (infected pancreatic fluid collection, IPP) – у 1 (2.4%) пацієнта. Системні прояви представлені плевральним випотом у 15 (36.6%) та асцитом у 16 (39.0%) пацієнтів. Летальних випадків у цій підгрупі не було.

Усі пацієнти підгрупи 1b мали органну недостатність за визначенням. Структура ОН характеризувалась переважанням персистуючої форми у 37 (90.2%) пацієнтів, транзиторна ОН спостерігалась у 19 (46.3%) випадків. Рання ОН розвинулась у 14 (34.1%) пацієнтів, ОН ранньої фази – у 27 (65.9%), пізньої фази – у 8 (19.5%) пацієнтів. Мультиорганна недостатність зафіксована у 13 (31.7%) пацієнтів. Некротизуючий панкреатит спостерігався у 33 (80.5%) пацієнтів, із них інфікований панкреонекроз відмічено у 19 (46.3%) випадків, стерильний – у 14 (34.1%) пацієнтів. Серед рідинних скупчень переважали ANC у 33 (80.5%) пацієнтів, APFC розвинулись у 6 (14.6%) випадків. WON зафіксовано у 1 (2.4%) пацієнта, APP – у 4 (9.8%) випадків, IPP – у 7 (17.1%) пацієнтів. Системні прояви представлені плевральним випотом у 33 (80.5%) та асцитом у 33 (80.5%) пацієнтів. Летальність у цій підгрупі склала 12.2% (n=5, 95% ДІ: 2.2 – 22.2%).

Структурний аналіз органної недостатності в підгрупі 1b показав складний характер її перебігу з множинними епізодами та залученням різних систем органів. За системами органів дихальна недостатність спостерігалась у 37 (90.2%) пацієнтів,

ниркова недостатність – у 14 (34.1%), серцево-судинна недостатність – у 10 (24.4%) пацієнтів.

Окремо фіксувались епізоди виникнення транзиторної і персистуючої ОН у кожного пацієнта, при цьому сума кількості різних типів ОН перевищувала загальну кількість пацієнтів через можливість розвитку обох форм у одного пацієнта. Серед пацієнтів з ОН (n=41) персистуюча ОН розвинулась у 37 (90.2%) випадків, транзиторна ОН – у 19 (46.3%) пацієнтів. Виключно транзиторну ОН без подальшого розвитку персистуючої форми мали лише 4 (9.8%) пацієнти.

Аналіз кількості епізодів ОН протягом госпіталізації виявив значну варіабельність: один епізод ОН спостерігався у 13 (31.7%) пацієнтів, два епізоди – у 12 (29.3%), три епізоди – у 6 (14.6%) пацієнтів. Множинні епізоди (4 і більше) зафіксовані у 10 (24.4%) пацієнтів, із максимальною кількістю до 7 епізодів у одного пацієнта.

Тривалість госпіталізації була статистично значно довшою у підгрупі 1b з ОН порівняно з підгрупою 1a: медіана склала 35.0 (23.0-65.0) діб проти 19.0 (14.0-22.0) діб відповідно ($p < 0.0001$). Середня тривалість госпіталізації у підгрупі 1b становила 44.1 ± 28.5 діб проти 18.6 ± 7.7 діб у підгрупі 1a. Потреба у лікуванні у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) спостерігалась переважно у пацієнтів з ОН: у підгрупі 1b 33 (80.5%) пацієнти потребували лікування у ВІТ із медіаною тривалості 6.0 (3.0-10.0) діб, тоді як у підгрупі 1a лише 1 (2.4%) пацієнт перебував у ВІТ протягом 2 діб ($p = 0.529$).

Для визначення предикторів розвитку ОН проаналізовано 53 параметри, включаючи об'єктивні ознаки: характер больового синдрому, рівень свідомості, клінічні показники (ЧСС, ЧД, середній артеріальний тиск, температура, потреба в респіраторній та кардіотонічній підтримці), лабораторні дані (загальний аналіз крові з лейкоформулою, тромбоцитарні індекси, ШОЕ, біохімічні показники) та бали за прогностичними шкалами (BISAP, SIRS, mCTSI).

Порівняльний аналіз підгруп при госпіталізації виявив статистично значущі відмінності за низкою клінічних та лабораторних параметрів. Неврологічний статус характеризувався більш частим розвитком дезорієнтації у підгрупі 1b – 11 (26.8%)

пацієнтів проти 3 (7.3%) у підгрупі 1a ($p=0.019$, Fisher $p=0.037$). Фіксувались епізоди госпіталізації пацієнтів без свідомості виключно у підгрупі 1b – 6 (14.6%) пацієнтів, тоді як у підгрупі 1a таких випадків не зафіксовано ($p=0.011$, Fisher $p=0.026$).

Системна запальна відповідь, оцінена за критеріями SIRS, достовірно частіше розвивалась у підгрупі 1b – 15 (36.6%) пацієнтів проти 6 (14.6%) у підгрупі 1a ($p=0.023$, Fisher $p=0.041$). Серед місцевих ускладнень перитоніт спостерігався переважно у підгрупі 1b – 9 (22.0%) пацієнтів проти 1 (2.4%) у підгрупі 1a ($p=0.007$, Fisher $p=0.014$). Потреба в кардіотонічній підтримці виникала виключно у пацієнтів підгрупи 1b – 6 (14.6%) випадків ($p=0.011$, Fisher $p=0.026$).

Лабораторні дослідження виявили достовірні відмінності за двома ключовими показниками. Рівень лімфоцитів у підгрупі 1b склав $1.802 (1.600-1.991) \times 10^9/\text{л}$ проти $1.535 (1.300-1.783) \times 10^9/\text{л}$ у підгрупі 1a ($p=0.001$). Концентрація загального білка у підгрупі 1b була достовірно нижчою – $63.0 (52.0-67.0)$ г/л проти $66.0 (62.0-69.0)$ г/л у підгрупі 1a ($p=0.034$).

Тенденції до відмінностей виявлено за показниками ЧСС: $90.0 (84.0-110.0)$ уд/хв у підгрупі 1b проти $88.0 (82.0-90.0)$ уд/хв у підгрупі 1a ($p=0.097$), та активністю AST: $64.5 (55.3-70.2)$ Од/л у підгрупі 1b проти $57.1 (47.0-65.6)$ Од/л у підгрупі 1a ($p=0.077$). Потреба в респіраторній підтримці мала тенденцію до більш частого застосування у підгрупі 1b – 5 (12.2%) пацієнтів проти 1 (2.4%) у підгрупі 1a ($p=0.090$, Fisher $p=0.201$).

Решта досліджуваних параметрів не виявили статистично значущих відмінностей між підгрупами. Це стосувалося локалізації та характеру абдомінального болю, більшості життєво важливих показників (ЧД, середній артеріальний тиск, температура), 30 із 32 кількісних лабораторних параметрів, у тому числі діастази сечі та α -амілази сироватки крові, а також прогностичних шкал BISAP та mCTSI при госпіталізації.

Панкреатичні ферменти визначали у 76 (92.68%) пацієнтів при госпіталізації. Підвищення амілази крові >300 Од/л зафіксовано у 2 (4,9%) пацієнтів підгрупи 1a (без ОН) та у жодного пацієнта підгрупи 1b (з ОН). Підвищення діастази сечі >64 Од/л виявлено у 15 (18,3%) пацієнтів: у 8 (19,5%) пацієнтів підгрупи 1a (у одного також

комбінувалось з підвищенням α -амілази крові) та у 7 (17,1%) пацієнтів підгрупи 1b, без статистично значущої різниці між підгрупами ($p>0,05$). Середні рівні амілази сироватки були вищими у підгрупі 1a (89,16 (64,00-105,74) Од/л проти 87,86 (43,00-104,72) Од/л), тоді як рівні діастази сечі суттєво не відрізнялись між підгрупами (32,0 (16,0-64,0) Од/л проти 64,0 (32,0-64,0) Од/л відповідно). Діагноз ГП встановлювався на підставі комплексної оцінки клінічної картини та даних візуалізації з урахуванням того, що лише 16 (19,5%) пацієнтів мали біохімічні критерії підвищення панкреатичних ферментів.

Отримані результати демонструють, що пацієнти з органною недостатністю характеризуються більш вираженими неврологічними порушеннями, інтенсивнішою системною запальною відповіддю та підвищеним ризиком розвитку місцевих ускладнень. Лабораторний профіль відрізняється парадоксальним підвищенням рівня лімфоцитів та зниженням концентрації загального білка, що може відображати особливості імунної відповіді та підвищені метаболічні потреби. Відсутність значущих відмінностей у більшості традиційних лабораторних маркерів підкреслює важливість комплексної клінічної оцінки для раннього виявлення ризику розвитку органної недостатності при ТГП.

3.2. Динаміка клініко-лабораторних показників у пацієнтів із гострим панкреатитом залежно від наявності органної недостатності

На основі виявлених відмінностей при госпіталізації (підрозділ 3.1) було проведено детальний аналіз динаміки клініко-лабораторних показників протягом епізоду захворювання для комплексного розуміння патофізіологічних процесів, що лежать в основі розвитку ОН при ГП. Дослідження охоплювало чотири ключові часові точки: 1, 7, 14 та 21 добу від початку госпіталізації, що дозволило виявити особливості прогресування несприятливого перебігу.

Динаміка SIRS характеризувалась прогресивним наростанням відмінностей після початкових змін при госпіталізації. Найбільш виражені відмінності зафіксовано на 14 добу ($p<0.001$, V Крамера = 0.396), коли SIRS спостерігався у 78.0% пацієнтів підгрупи 1b проти 39.0% у підгрупі 1a. До 21 доби різниця нівелювалась ($p=0.376$), що може свідчити про стабілізацію стану або одужання у пацієнтів без ОН.

Аналіз динаміки показників BISAP виявив прогресивне наростання відмінностей між підгрупами протягом першої фази захворювання. Перші значущі відмінності зареєстровано на 7 добу ($p=0.037$, точний тест Фішера $p=0.027$), коли у підгрупі 1b спостерігалось зміщення в бік вищих балів: відсутність критеріїв BISAP (0 балів) у 29.3% пацієнтів підгрупи 1a проти 7.3% у підгрупі 1b, натомість 3 – 4 бали реєструвались у 17.1% випадків підгрупи 1b проти 2.4% у підгрупі 1a.

Максимальна дивергенція показників відмічена на 14 добу ($p=0.002$, точний тест Фішера $p=0.001$, V Крамера = 0.429), що відповідає піку системної запальної відповіді. У цей період 31.7% пацієнтів підгрупи 1b мали 3 бали BISAP проти 4.9% у підгрупі 1a. На 21 добу відмінності зберігались ($p=0.019$, точний тест Фішера $p=0.012$), демонструючи тривалість несприятливого перебігу у пацієнтів із ОН.

На відміну від функціональних шкал, показники mCTSI не демонстрували статистично значущих відмінностей на жодній із часових точок (всі $p>0.05$). Це може вказувати на те, що морфологічні зміни підшлункової залози розвиваються пізніше або потребують альтернативних методів оцінки для диференціації груп ризику.

Динаміка потреби в органній підтримці

Потреба в респіраторній підтримці із застосуванням оксигенотерапії демонструвала найбільш виражені та стійкі відмінності між підгрупами. Показник прогресував від тенденції на 1 добу (12.2% у підгрупі 1b проти 2.4% у підгрупі 1a, $p=0.090$) до високої значущості починаючи з 7 доби ($p=0.001$) та зберігався протягом всього періоду спостереження: 14 доба ($p=0.006$) та 21 доба ($p<0.001$). Характерно, що у підгрупі 1a потреба в респіраторній підтримці була відсутня на всіх часових точках, тоді як у підгрупі 1b частота респіраторної підтримки становила 21.9% на 7 добу, 17.1% на 14 добу та 29.3% на 21 добу.

Потреба в кардіотропній підтримці шляхом введення внутрішньовенно вазопресорів була менш вираженою та менш тривалою порівняно з респіраторною. Значущі відмінності зареєстровано виключно на 1 добу ($p=0.011$), коли 14.6% пацієнтів підгрупи 1b потребували інотропної підтримки проти повної відсутності таких випадків у підгрупі 1a. На наступних часових точках відмінності не досягали статистичної значущості.

Динаміка лабораторних показників

7-ма доба характеризувалась появою нових лабораторних відмінностей. Паличкоядерні нейтрофіли, що не мали значущих відмінностей на 1 добу ($p=0.129$), продемонстрували статистично значуще підвищення у підгрупі 1b [0.12 (0.08-0.18) проти 0.06 (0.03-0.11), $p=0.001$]. Протеїнурія, відсутня як відмінність при госпіталізації ($p=0.903$), вперше стала значущою на 7 добу [0.23 (0.19-0.29) проти 0.16 (0.04-0.23) г/л, $p=0.005$].

Тенденції до відмінностей на 7 добу спостерігались за показниками еритроцитів [3.60 (3.28-3.90) проти 3.71 (3.31-4.27) $\times 10^{12}/\text{л}$, $p=0.066$], що прогресували від стабільних значень на 1 добу ($p=0.472$), гематокриту [0.33 (0.30-0.36) проти 0.34 (0.32-0.37), $p=0.062$] - аналогічно від $p=0.952$ на 1 добу, тромбоцитів [230.0 (156.0-286.0) проти 271.0 (220.0-295.0) $\times 10^9/\text{л}$, $p=0.079$] та середнього об'єму тромбоцитів [11.10 (10.10-11.50) проти 10.60 (9.30-11.20) фл, $p=0.058$], що формували тенденцію від $p=0.376$ на 1 добу.

Чотирнадцята доба характеризувалася максимальною кількістю відмінностей (8 параметрів), що відповідає піковій фазі системної запальної відповіді. Відмічено значні зміни вітальних показників із підвищенням частоти серцевих скорочень [80.0 (76.0-90.0) проти 76.0 (74.0-85.0) уд/хв, $p=0.037$], при тому що початкова різниця 7.1 уд/хв на 1 добу (87.6 у підгрупі 1a проти 94.7 у підгрупі 1b, $p=0.097$) зросла до 13.6 уд/хв на 21 добу внаслідок різнонаправленої динаміки – зниження у підгрупі 1a (87.6→77.3 уд/хв) та персистенції тахікардії у підгрупі 1b (94.7→90.9 уд/хв). Температура тіла, яка на 1 – 7 добу не мала відмінностей між підгрупами (37.3°C у обох групах на 1 добу, 37.2°C vs 37.2°C на 7 добу), на 14 добу продемонструвала максимальну дивергенцію з парадоксальним зниженням у підгрупі 1a до 36.9°C та підвищенням у підгрупі 1b до 37.4°C [37.4 (36.6-38.1) проти 36.6 (36.6-37.1)°C, $p=0.002$], із подальшою частковою нормалізацією на 21 добу.

У загальному аналізі крові статистично значимими визначено що початково вищий рівень лейкоцитів у підгрупі 1a (12.3 проти 11.7 $\times 10^9/\text{л}$) інвертувався на 7 добу (10.8 проти 12.1 $\times 10^9/\text{л}$) з подальшою прогресивною дивергенцією до 14 доби [10.2 (7.9-12.4) проти 7.9 (6.0-9.0) $\times 10^9/\text{л}$, $p=0.006$] і зберігався на 21 добу (8.4 vs 10.9

$\times 10^9/\text{л}$). ШОЕ вперше стала значущою [43.0 (33.0-48.0) проти 31.0 (25.0-50.0) мм/год, $p=0.028$] після стабільних показників упродовж попередніх періодів. Паличкаядерні нейтрофіли зберегли значні відмінності між підгрупами, починаючи з 7 доби [0.09 (0.06-0.11) проти 0.06 (0.04-0.09), $p=0.027$], та загальні нейтрофіли [8.15 (5.03-10.28) проти 5.61 (4.08-7.04) $\times 10^9/\text{л}$, $p=0.012$]. Серед показників біохімічного аналізу креатинін продемонстрував унікальну парадоксальну динаміку: початково вищий у підгрупі 1b (107.1 проти 96.1 мкмоль/л), він поступово знижувався до 90.2 мкмоль/л на 14 добу, тоді як у підгрупі 1a підвищувався до 102.2 мкмоль/л, створюючи інверсію відносин [106.0 (89.0-112.0) проти 85.0 (75.0-97.0) мкмоль/л, $p=0.006$], з подальшою нормалізацією на 21 добу (94.5 vs 92.1 мкмоль/л).

Додатково виявлено тенденції до відмінностей за показниками еритроцитів [3.68 (3.27-3.93) проти 3.30 (2.92-3.83) $\times 10^{12}/\text{л}$, $p=0.088$], що прогресували від $p=0.066$ на 7 добу, гематокриту [0.33 (0.31-0.35) проти 0.30 (0.25-0.35), $p=0.084$] - аналогічна динаміка від $p=0.062$ на 7 добу, та рівнем кальцію [1.44 (1.41-1.49) проти 1.47 (1.42-1.54) ммоль/л, $p=0.052$].

На 21-шу добу зберігалась висока кількість відмінностей (8 параметрів) із формуванням нових ділянок ураження. У пацієнтів підгрупи 1b відмічалась персистенція клінічних проявів у вигляді відмінності у частоті серцевих скорочень [80.0 (76.0-110.0) у підгрупі 1b проти 76.0 (74.0-80.0) уд/хв у підгрупі 1a, $p=0.001$].

Також у загальному аналізі крові відмічено значні гематологічні зміни з принципово різними траєкторіями відновлення. Рівень еритроцитів у підгрупі 1a демонстрував U-подібну динаміку ($4.31 \rightarrow 3.75 \rightarrow 3.61 \rightarrow 3.92 \times 10^{12}/\text{л}$) із відновленням до 21 доби, тоді як у підгрупі 1b спостерігалось прогресивне зниження ($4.15 \rightarrow 3.57 \rightarrow 3.35 \rightarrow 3.40 \times 10^{12}/\text{л}$): від тенденції на 7 добу ($p=0.066$) до значущості на 21 добу [3.85 (3.32-4.23) проти 3.38 (2.99-3.82) $\times 10^{12}/\text{л}$, $p=0.001$]. Гемоглобін демонстрував аналогічну закономірність: відновлення у підгрупі 1a ($134.8 \rightarrow 113.2 \rightarrow 107.9 \rightarrow 116.8$ г/л) проти прогресивного зниження у підгрупі 1b ($135.1 \rightarrow 108.9 \rightarrow 101.4 \rightarrow 100.6$ г/л), досягнувши максимальної значущості [117.0 (100.0-127.0) проти 100.0 (90.0-110.0) г/л, $p<0.001$]. Помітною також була зміна гематокриту з часом від тенденції на 7 добу ($p=0.062$) через $p=0.084$ на 14 добу до

високої значущості відмінностей між підгрупами на 21 добу [0.35 (0.32-0.38) проти 0.31 (0.28-0.35), $p<0.001$] з аналогічними траєкторіями: відновлення у підгрупі 1a (0.372→0.342→0.327→0.354) проти прогресивного зниження у підгрупі 1b (0.360→0.325→0.306→0.309).

Також спостерігались електролітні порушення. Рівень загального кальцію, що з'явився як тенденція на 14 добу ($p=0.052$), став статистично значущим [1.50 (1.44-1.70) проти 1.46 (1.38-1.49) ммоль/л, $p=0.008$]. Натрій крові вперше продемонстрував значущість [139.4 (138.4-140.7) проти 138.8 (138.2-139.2) ммоль/л, $p=0.042$]. У біохімічному аналізі протеїнурія демонструвала хвилеподібну динаміку: від подібних рівнів на 1 добу (0.32 проти 0.27 г/л) до першого піку на 7 добу (0.15 проти 0.28 г/л, $p=0.005$), стабілізації на 14 добу (0.27 проти 0.33 г/л, $p=0.780$) та повторного піку на 21 добу з максимальною дивергенцією (0.04 проти 0.17 г/л, $p=0.013$), внаслідок нормалізації у підгрупі 1a та персистенції у підгрупі 1b.

Тенденції до відмінностей на 21 добу виявлено за рівнем глюкози [5.1 (4.1-6.0) проти 5.4 (5.0-5.9) ммоль/л, $p=0.098$], паличкоядерних нейтрофілів [0.06 (0.05-0.10) проти 0.05 (0.02-0.09), $p=0.071$], та фібриногену [4.2 (3.8-6.0) проти 3.8 (2.9-5.5) г/л, $p=0.058$].

Варто зазначити особливості динаміки рівня сечовини, що характеризувався прогресивним зниженням рівня сечовини в обох підгрупах: у підгрупі 1a з 5.5 до 3.8 ммоль/л (зниження на 30.9%), у підгрупі 1b з 5.6 до 4.4 ммоль/л (зниження на 21.4%) починаючи з дня госпіталізації. Найнижчі значення зафіксовано на 14 добу без значущих міжгрупових відмінностей [3.8 (2.7-4.9) проти 4.4 (2.8-5.6) ммоль/л, $p=0.533$]. До 21 доби рівні сечовини демонстрували тенденцію до відновлення показника: підгрупа 1a досягла 4.9 (4.0-5.2) ммоль/л, підгрупа 1b - 4.6 (3.4-6.0) ммоль/л ($p=0.577$). Відсутність значущих відмінностей між підгрупами на всіх часових точках (всі $p>0.05$) свідчить про збереження адекватної азотовидільної функції нирок у пацієнтів обох підгруп, незважаючи на наявність ОН у підгрупі 1b.

Проведений аналіз демонструє чітку темпоральну еволюцію відмінностей між пацієнтами в залежності від наявності ОН протягом перебігу ГП. Виявлена прогресивна дивергенція показників із мінімальними відмінностями на початку та

максимальними – у період 14 – 21 доби, що відповідає патофізіології розвитку системної імунної запальної відповіді. Відмічено системний характер ураження з залученням серцево-судинної, респіраторної, гематологічної та сечовидільної систем, що підтверджує концепцію ОН як мультисистемного процесу. Стійкість патологічних змін до 21 доби вказує на необхідність тривалого моніторингу та підтримувальної терапії у пацієнтів з ОН.

На основі комплексного аналізу клінічних та лабораторних показників на 1 та 7 добу госпіталізації виявлено потенційні ранні предиктори розвитку ОН. Серед клінічних параметрів статистично значущими виявились: неврологічний статус (дезорієнтація: $p=0.019$, відсутність свідомості: $p=0.011$), наявність SIRS ($p=0.023$), розвиток перитоніту ($p=0.007$) та потреба в кардіотропній підтримці ($p=0.011$).

Лабораторні предиктори представлені підвищеним рівнем лімфоцитів ($p=0.001$) та зниженою концентрацією загального білка ($p=0.034$). Тенденції до значущості продемонстрували: тахікардія [90.0 (84.0-110.0) проти 88.0 (82.0-90.0) уд/хв, $p=0.097$], підвищення активності AST [64.5 (55.3-70.2) проти 57.1 (47.0-65.6) Од/л, $p=0.077$] та потреба в респіраторній підтримці (12.2% проти 2.4%, $p=0.090$).

На 7 добу додатково зареєстровано статистично значущі зміни паличкоядерних нейтрофілів ($p=0.001$) та протеїнурії ($p=0.005$), а також тенденції до відмінностей за показниками червоної крові: рівень еритроцитів ($p=0.066$), гематокрит ($p=0.062$), тромбоцити ($p=0.079$) та середній об'єм тромбоцитів ($p=0.058$).

Для ROC-аналізу було включено зазначені 19 потенційних предикторів ОН з яких було виявлено 11 статистично значущих ($p<0.05$) та 1 показник з межевою статистичною значущістю ($p=0.051$), які розподілилися за часовими точками наступним чином:

Предиктори 1 доби:

1. Рівень лімфоцитів: найвища діагностична точність серед усіх предикторів ($AUC=0.718$; 95% ДІ: 0.606-0.829; $p<0.001$); оптимальна точка відсічення $>1.6 \times 10^9/\text{л}$ (чутливість 80.5%, специфічність 58.5%).
2. SIRS: помірна прогностична цінність ($AUC=0.610$; 95% ДІ: 0.517-0.702; $p=0.020$); при наявності SIRS (чутливість 36.6%, специфічність 85.4%).

3. Перитоніт: (AUC=0.598; 95% ДІ: 0.529-0.666; $p=0.005$) із високою специфічністю (97.6%) та помірною чутливістю (22.0%).
4. Дезорієнтація: (AUC=0.598; 95% ДІ: 0.518-0.677; $p=0.016$) з високою специфічністю (92.7%) та помірною чутливістю (26.8%).
5. Кардіотропна підтримка: (AUC=0.573; 95% ДІ: 0.518-0.628; $p=0.009$) з максимальною специфічністю (100%) при чутливості 14.6%.
6. Втрата свідомості: (AUC=0.573; 95% ДІ: 0.518-0.628; $p=0.009$) з максимальною специфічністю (100%) при чутливості 14.6%.
7. Загальний білок: (AUC=0.364; 95% ДІ: 0.243-0.485; $p=0.027$) - зворотна кореляція, де нижчі значення асоціюються з ризиком розвитку ОН.

Предиктори 7 доби:

1. Протеїнурія: найкращий предиктор серед показників 7 доби (AUC=0.679; 95% ДІ: 0.560-0.798; $p=0.003$); точка відсічення >0.18 г/л (чутливість 78.0%, специфічність 58.5%).
2. BISAP: (AUC=0.652; 95% ДІ: 0.545-0.759; $p=0.005$); точка відсічення >1.0 бал (чутливість 36.6%, специфічність 85.4%).
3. SIRS: (AUC=0.622; 95% ДІ: 0.526-0.718; $p=0.013$); точка відсічення >0 (чутливість 41.5%, специфічність 82.9%).
4. Респіраторна підтримка: (AUC=0.610; 95% ДІ: 0.546-0.674; $p=0.001$); точка відсічення >0 (чутливість 22.0%, специфічність 100%).
5. Середній об'єм тромбоцитів (MPV): межова статистична значущість (AUC=0.622; 95% ДІ: 0.499-0.745; $p=0.051$); точка відсічення >10.8 фл (чутливість 68.3%, специфічність 58.5%).

Низка показників не продемонстрували статистично значущої прогностичної цінності ($p \geq 0.05$): респіраторна підтримка на 1 добу (AUC=0.549), частота серцевих скорочень на 1 добу (AUC=0.606), рівень AST на 1 добу (AUC=0.614), а також більшість гематологічних показників 7 доби – еритроцити, гематокрит, тромбоцити та нейтрофіли (AUC 0.380-0.604, всі $p > 0.05$). Середній об'єм тромбоцитів продемонстрував межову статистичну значущість та може розглядатися як додатковий маркер для комплексної оцінки.

Виявлені предиктори характеризуються різною діагностичною цінністю та часовою специфічністю. Рівень лімфоцитів на 1 добу продемонстрував найкращу прогностичну здатність серед усіх досліджених параметрів і може бути використаний як основний ранній маркер для оцінки ризику розвитку ОН. Протеїнурія на 7 добу є найінформативнішим показником для моніторингу прогресування органної дисфункції. Клінічні предиктори 1 доби (перитоніт, дезорієнтація, втрата свідомості) характеризуються високою специфічністю та можуть використовуватися для ранньої стратифікації ризику в поєднанні з лабораторними показниками. Середній об'єм тромбоцитів, попри межу статистичну значущість, може доповнювати комплексну оцінку ризику у складних клінічних випадках.

Виявлена динаміка прогностичних маркерів підкреслює важливість комплексної оцінки стану пацієнта, особливо протягом перших двох тижнів захворювання, що має ключове значення для оптимізації лікувальної тактики.

3.3. Динаміка розвитку локальних ускладнень гострого панкреатиту в групі порівняння залежно від наявності органної недостатності

Проведено порівняльний аналіз характеру локальних змін та їх динаміки у підгрупах 1a (без ОН) та 1b (з ОН). Встановлено статистично значущі відмінності у розвитку та прогресуванні ускладнень між підгрупами.

Аналіз морфологічних характеристик за весь епізод захворювання виявив важливі відмінності між підгрупами. Некротизуючий панкреатит значно частіше спостерігався у підгрупі 1b (80.5% проти 36.6%, $p < 0.0001$, $OR = 7.15$), що підтверджує асоціацію деструктивних змін підшлункової залози з тяжким системним перебігом захворювання. Інфікований панкреонекроз спостерігався виключно у пацієнтів з ОН (46.3% проти 0%, $p < 0.0001$). На противагу цьому, стерильний панкреонекроз розподілявся рівномірно між підгрупами (34.1% проти 36.6%, $p = 0.817$), що підкреслює критичну роль саме інфікування у розвитку органної недостатності.

Виявлено характерні закономірності розвитку рідинних скупчень в залежності від наявності ОН в підгрупах 1a та 1b. Гострі перипанкреатичні рідинні скупчення (APFC) виявили зворотну асоціацію з ОН, частіше розвиваючись у підгрупі 1a протягом всього періоду спостереження. Статистичної значущості цей феномен досяг

на сьому добу (61.5% проти 27.3%, $p=0.041$) та двадцять першу добу (35.3% проти 19.4%, $p=0.004$).

Цей APFC-парадокс відображає принципові відмінності у патогенетичних механізмах розвитку локальних ускладнень. У пацієнтів із ОН підгрупи 1b спостерігається прискорена прогресія рідинних скупчень зі стрімким переходом від простих перипанкреатичних скупчень безпосередньо до гострих некротичних скупчень (ANC). Останні демонстрували протилежну тенденцію з частішим розвитком у підгрупі 1b, досягаючи статистичної значущості на двадцять першу добу (25.8% проти 17.6%, $p=0.005$).

Інші форми рідинних ускладнень розвивалися переважно у підгрупі з ОН. Відмежовані панкреатичні некротичні скупчення (WOPN) на двадцять першу добу спостерігалися у 38.7% пацієнтів підгрупи 1b проти 5.9% у підгрупі 1a ($p<0.0001$). Інфіковані панкреатичні рідинні скупчення (IPP) та панкреатичні псевдокісти (APP) розвивалися виключно у підгрупі 1b, з'являючись із чотирнадцятої доби та досягаючи статистичної значущості на двадцять першу добу (по 6.5% проти 0%, $p=0.002$).

Плевральні ускладнення демонстрували специфічну динаміку розвитку за часом і ступенем прогресії для правої та лівої половини грудної клітки. Правосторонній плевральний випіт функціонував як ранній маркер ОН, демонструючи статистично значущі відмінності в обсягах при госпіталізації (32.9 ± 84.1 мл у підгрупі 1b проти повної відсутності у підгрупі 1a, $p=0.026$) та на сьому добу (102.4 ± 210.9 мл проти 35.4 ± 148.4 мл, $p=0.042$). Лівосторонній плевральний випіт розвивався пізніше, досягаючи максимальної диференціації на двадцять першу добу (173.2 ± 286.2 мл проти 43.9 ± 168.9 мл, $p=0.001$). Частота виникнення плевральних випотів також мала прогресивне зростання в 1b підгрупі, досягаючи статистичної значущості на двадцять першу добу (54.8% проти 23.5%, $p=0.001$).

Пневмонія мала характерну динаміку з відсутністю відмінностей виникнення між підгрупами на ранніх стадіях, до прогресивного збільшення частоти виникнення з часом у пацієнтів підгрупи 1b, досягаючи статистичної значущості на двадцять першу добу (16.1% проти 5.9%, $p=0.003$).

Гепатомегалія також досягла статистичної значущості на фінальній стадії спостереження (41.9% проти 29.4%, $p=0.005$).

Асцит продемонстрував характерну динаміку з поступовим наростанням діагностичної цінності. Початкова тенденція при госпіталізації (39.0% у підгрупі 1b проти 26.8% в підгрупі 1a, $p=0.080$) прогресувала через наближення до статистичної значущості на сьому добу (50.0% проти 19.2%, $p=0.054$) до досягнення високої статистичної значущості на двадцять першу добу (35.5% проти 5.9%, $p<0.001$) з шестиразовою різницею частоти.

Складні системні ускладнення, такі як перикардіальний випіт, з'являлися виключно у підгрупі з органною недостатністю, вперше реєструючись на чотирнадцяту добу та досягаючи статистичної значущості на двадцять першу добу (3.2% проти 0%, $p=0.003$). Паралітичний ілеус спостерігався спорадично без досягнення статистичної значущості.

Аналіз виявив основні етапи розвитку ускладнень між підгрупами 1a та 1b. В 1 – 3 дні визначається статистично значуща різниця в обсягах правостороннього плеврального випоту, тоді як на третю добу жодні локальні ускладнення не досягають статистичної значущості, що відображає ранню стадію розвитку локальних змін. На 7 – 14 дні відзначається максимальним проявом APFC-парадоксу та появою складних рідинних скупчень, а правосторонній плевральний випіт зберігає діагностичну цінність. Вже до 21 дня визначається найбільша диференціація з досягненням статистичної значущості у більшості категорій ускладнень: складні рідинні скупчення демонструють найвищі різниці частоти, а системні ускладнення досягають піку діагностичної цінності. Характерною особливістю цієї фази є зміна домінування плевральних випотів із правостороннього на лівосторонній.

Виявлені закономірності підтверджують відмінності перебігу ГП в залежності від наявності ОН із принципово відмінними механізмами розвитку локальних ускладнень. Для пацієнтів підгрупи 1b характерна прискорена прогресія рідинних скупчень, ранні плевральні ускладнення та розвиток системних проявів, тоді як у підгрупі 1a визначається повільніша еволюція ускладнень із домінуванням простих рідинних скупчень та мінімальними системними проявами. Висока частота

плевральних ускладнень у пацієнтів із ОН корелює з високою частотою розвитку респіраторної дисфункції як компонента синдрому мультиорганної недостатності.

3.4. Оцінка динаміки органної недостатності у різні фази перебігу гострого панкреатиту

У пацієнтів підгрупи 1b (пацієнти групи порівняння з органною недостатністю, n=41) проведено детальний аналіз динаміки розвитку ОН у залежності від часу виникнення в ранню (перші 14 діб) та пізню (після 14 доби) фази ГП (табл. 3.1). Окремо виділяли ранню ОН, що виникла протягом перших 48 годин із моменту госпіталізації, переважно під час первинної госпіталізації за епізодом ГП.

Таблиця 3.1.

Характеристика органної недостатності за типами в підгрупі 1b (n=41)

Тип органної недостатності	n	%
Рання ОН (перші 48 годин)	14	34.1
Рання фаза ОН (до 14 діб)	27	65.9
Пізня фаза ОН (після 14 діб)	33	80.5
Персистуюча ОН	37	90.2
Транзиторна ОН	22	53.7
Мультиорганна недостатність	13	31.7

Аналіз часового розподілу виникнення органної недостатності показав медіану початку ОН на 14 добу (6 – 29 діб) із наявністю двох характерних піків: основного в ранній фазі (1 – 15 діб), що спостерігався у 15 пацієнтів (36.6%), та другого менш вираженого піку у діапазоні 15 – 30 діб, що відмічався у 10 пацієнтів (24.4%). При цьому рання ОН в перші 48 годин розвинулась у 14 пацієнтів (34.1%), ОН в ранню фазу захворювання (до 14 діб) – у 27 пацієнтів (65.9%), а в пізню фазу (після 14 діб) – у 33 пацієнтів (80.5%). Важливо зазначити, що у багатьох пацієнтів ОН розвивалась протягом кількох фаз одночасно. Пізня ОН переважно асоціювалась із гнійно-септичними ускладненнями.

Аналізуючи розвиток органної дисфункції за різними системами відповідно до модифікованої шкали MODS було виявлено значні відмінності у характері та часі ураження різних органних систем.

Дихальна система виявилась найбільш вразливою серед усіх систем (90.2% пацієнтів, $n=37$), що тісно корелює з раннім розвитком системної запальної відповіді при гострому панкреатиті. Медіана часу розвитку дихальної недостатності становила 15.0 діб (6.0-30.0) із найширшим діапазоном від 1 до 109 діб. У ранній фазі захворювання серед пацієнтів із доступними даними ($n=30$) дисфункція дихальної системи (1 бал за mMODS) спостерігалась у 5 пацієнтів (16.7%), недостатність (2+ бали) – у 21 пацієнта (70.0%), із них важка недостатність (3 – 4 бали) – у 3 пацієнтів (10.0%). У пізній фазі ($n=37$) дисфункція виявлена у 4 пацієнтів (10.8%), недостатність – у 30 пацієнтів (81.1%), із них важка недостатність – у 9 пацієнтів (24.3%).

Ниркова система характеризувалась помірною частотою ураження у 14 пацієнтів (34.1%) із медіаною часу розвитку 10.0 діб (5.3-16.5). У ранній фазі захворювання ($n=30$) дисфункція ниркової системи спостерігалась у 2 пацієнтів (6.7%), недостатність – у 8 пацієнтів (26.7%). У пізній фазі ($n=39$) дисфункція виявлена у 2 пацієнтів (5.1%), недостатність – у 11 пацієнтів (28.2%).

Серцево-судинна система демонструвала найнижчу частоту порушень серед досліджуваних систем – у 10 пацієнтів (24.4%) із медіаною часу розвитку 11.5 діб (6.0-33.3). У ранній фазі захворювання ($n=31$) дисфункція спостерігалась у 2 пацієнтів (6.5%), недостатність – у 6 пацієнтів (19.4%). У пізній фазі ($n=39$) переважала дисфункція – у 3 пацієнтів (7.7%), без випадків недостатності.

За результатами аналізу виживаності із застосуванням моделі пропорційних ризиків Кокса виявлено статистично значущий вплив комплексу факторів на прогноз захворювання ($\text{Chi-square}=21.17$, $p=0.032$). У підгрупі 1b зафіксовано 5 летальних випадків (12.2%). Найбільш значущий вплив на прогноз мав інфікований панкреонекроз, що підкреслює важливість профілактики та своєчасного лікування гнійно-інфекційних ускладнень.

Аналіз клінічних результатів за системами ураження виявив найбільш тривалу госпіталізацію при серцево-судинній недостатності (медіана 56.3 доби) та найвищу летальність (30.0%) (табл. 3.2). Ниркова недостатність характеризувалась найкоротшою тривалістю госпіталізації (медіана 24.0 доби) та помірною летальністю (14.3%). Дихальна недостатність, незважаючи на найвищу частоту, мала відносно низьку летальність (13.5%).

Таблиця 3.2.

Клінічні результати залежно від системи органної недостатності в підгрупі 1b

Система	n (%)	Тривалість госпіталізації, діб*	Тривалість перебування у ВІТ, діб*	Летальність (%)
Серцево-судинна	10 (24.4)	56.3 (35.5-71.5)	10.4 (6.0-13.8)	30.0
Ниркова	14 (34.1)	24.0 (20.3-59.3)	4.5 (0.0-9.8)	14.3
Дихальна	37 (90.2)	36.0 (25.0-67.0)	5.0 (2.0-9.0)	13.5

Примітка: *дані тривалості представлені як медіана (25-й - 75-й процентилі)

Статистичний аналіз виявив значущі відмінності у тривалості госпіталізації та перебування у відділенні інтенсивної терапії залежно від часових характеристик розвитку органної недостатності (табл. 3.3). Пацієнти з ранньою ОН (перші 48 годин від початку захворювання) демонстрували статистично значуще коротшу тривалість госпіталізації порівняно з пацієнтами без ранньої ОН (медіана 30.5 проти 51.1 діб відповідно, $p=0.005$), що може відображати більш агресивний перебіг захворювання з розвитком тяжких системних порушень на тлі масивної запальної відповіді. Аналогічну тенденцію спостерігали у пацієнтів із органною недостатністю в ранню фазу захворювання, які мали коротшу госпіталізацію, порівняно з пацієнтами без ранньої фази ОН (медіана 35.0 проти 61.6 діб відповідно, $p=0.003$). Водночас летальність серед пацієнтів з ранньою ОН була вищою порівняно з пацієнтами без ранньої ОН (14.3% проти 11.1% відповідно), що підтверджує несприятливий прогностичний характер раннього розвитку органних порушень. Протилежний характер мала пізня фаза органної недостатності, яка асоціювалась із подовженням як загальної тривалості госпіталізації (медіана 49.1 проти 23.4 діб, $p=0.008$), так і перебування у ВІТ (медіана 6.4 проти 3.4 діб, $p=0.024$), що відображає розвиток

вторинних ускладнень, переважно інфекційного характеру, які потребують тривалого комплексного лікування, але мають потенціал до повного одужання при адекватній терапії. Окремо слід відзначити, що серцево-судинна недостатність супроводжувалась найбільш тривалим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії, порівняно з іншими системами ураження (медіана 10.4 проти 4.4 діб, $p=0.002$) та найвищою летальністю (30.0%), що підкреслює критичну важливість цього ускладнення та потребу в моніторингу гемодинаміки.

Таблиця 3.3.

Клінічні результати залежно від фази розвитку органної недостатності в підгрупі 1b

Фаза ОН	n (%)	Тривалість госпіталізації, діб*	Тривалість перебування у ВІТ, діб*	Летальність (%)
Рання ОН (перші 48 годин)	14 (34.1)	30.5 (16.8-38.1)	5.1 (1.2-7.2)	14.3
Рання фаза ОН (до 14 діб)	27 (65.9)	35.0 (25.0-63.0)	6.4 (1.5-8.0)	11.1
Пізня фаза ОН (після 14 діб)	33 (80.5)	49.1 (25.0-67.0)	6.4 (2.0-9.0)	15.2

Примітка: *дані тривалості представлені як медіана (25-й - 75-й процентилі)

Таким чином, найбільш критичним періодом виявились перші два тижні захворювання з найвищою частотою органної дисфункції, особливо дихальної системи. Значної уваги потребують пацієнти з ознаками прогресування до персистуючої та мультиорганної недостатності як предикторів несприятливого перебігу ГП. Пізня фаза характеризувалась тенденцією до наростання тяжкості органних порушень, що може відображати розвиток гнійно-інфекційних ускладнень та потребує інтенсифікації лікувальних заходів. Виявлені патерни розвитку ОН у підгрупі 1b формують основу для розробки вдосконаленого алгоритму хірургічної та лікувальної тактики, що буде застосований у подальшому дослідженні.

3.5. Оцінка характеру і перебігу ОН у пацієнтів групи порівняння

Було проведено аналіз органної недостатності (ОН) за трьома системами органів: серцево-судинною, нирковою та дихальною. За тривалістю виділяли персистуючу, яку визначали як ОН тривалістю 48 і більше годин та транзиторну – менше 48 годин. Мультиорганну недостатність констатували при наявності ОН більше ніж однієї системи органів. Не виділяли для персистуючої або транзиторної ОН окремі часові проміжки. Результати аналізу наведено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4.

Розподіл ОН за системами органів у залежності від характеристик органної недостатності у підгрупі 1b (n=41)

Система органів	Загальна частота ОН, n (%)	Персистуюча ОН, n (%)	Транзиторна ОН, n (%)	p-value*
Дихальна	37 (90.2)	32 (78.0)	18 (43.9)	<0.001**
Ниркова	14 (34.1)	13 (31.7)	4 (9.8)	0.002**
Серцево-судинна	10 (24.4)	2 (4.9)	8 (19.5)	0.045**

*Примітки: p-value розрахований за допомогою Chi-square тесту для оцінки зв'язку між типом ОН та системою органів; *статистично значущі відмінності ($p < 0.05$)

Виявлено, що дихальна ОН була найчастішим типом органної недостатності – 37 пацієнтів (90.2%), при цьому у більшості випадків мала персистуючий характер – 32 пацієнти (78.0%). Ниркова ОН займала проміжне положення за частотою – 14 пацієнтів (34.1%) та також характеризувалась високою частотою персистуючого перебігу – 13 пацієнтів (31.7%). Серцево-судинна ОН зустрічалась найрідше – 10 пацієнтів (24.4%), при цьому переважали транзиторні епізоди – 8 пацієнтів (19.5%) порівняно з персистуючими – 2 пацієнти (4.9%).

Таблиця 3.5.

Комбінована характеристика органної недостатності за системами у підгрупі 1b (n=41)

Характеристика ОН	Дихальна система, n (%)	Ниркова система, n (%)	Серцево-судинна система, n (%)
Тільки транзиторна ОН	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Тільки персистуюча ОН	12 (29.3)	4 (9.8)	0 (0.0)
Обидва типи ОН	13 (31.7)	3 (7.3)	0 (0.0)

Примітки: значення представлені як абсолютна кількість та відсоток – n (%).

Аналіз комбінованого характеру ОН виявив, що у дихальній системі найчастіше спостерігалось поєднання обох типів недостатності протягом епізоду – у 13 пацієнтів (31.7%), що може свідчити про хвилеподібний характер дихальних порушень (табл. 3.6). Ізольована персистуюча дихальна недостатність відмічалась у 12 пацієнтів (29.3%). У нирковій системі переважала ізольована персистуюча недостатність – у 4 пацієнтів (9.8%). Для серцево-судинної системи не було зафіксовано жодного випадку ізольованих типів недостатності.

Таблиця 3.6.

Характеристика мультиорганної недостатності у підгрупі 1b (n=41)

Тип мультиорганної недостатності	n	%
Загальна мультиорганна ОН	13	31.7
Рання мультиорганна ОН (перші 48 годин)	4	9.8
Рання фаза мультиорганної ОН (до 14 діб)	9	22.0
Пізня фаза мультиорганної ОН (після 14 діб)	9	22.0

При мультиорганній недостатності найчастіше спостерігалось ураження всіх трьох систем одночасно у 7 пацієнтів (17.1%), що свідчить про тяжкість системних порушень (табл. 3.7). Двосистемні комбінації були представлені поєднанням серцево-судинної та дихальної недостатності у 3 пацієнтів (7.3%), а також ниркової та дихальної недостатності також у 3 пацієнтів (7.3%). Поєднання серцево-судинної та ниркової недостатності без залучення дихальної системи не спостерігалось у жодному випадку.

Таблиця 3.7.

Статистичні зв'язки між мультиорганною недостатністю та ураженням окремих систем

Система органів	Chi-square	p-value	Cramer's V	Інтерпретація
Серцево-судинна	28.486	<0.0001	0.834	Надзвичайно сильний зв'язок
Ниркова	15.490	<0.0001	0.615	Помірно сильний зв'язок
Дихальна	2.058	0.151	0.224	Зв'язок відсутній

Примітки: значення представлені як абсолютна кількість та відсоток – n (%); p-value розрахований за допомогою Chi-square тесту для оцінки зв'язку між наявністю органної недостатності та розвитком мультиорганної недостатності.

Статистичний аналіз виявив надзвичайно сильну асоціацію між мультиорганною недостатністю та серцево-судинною системою ($\chi^2=28.486$, $p<0.0001$), що вказує на критичну роль серцево-судинних порушень у розвитку мультисистемного ураження. Помірно сильний зв'язок виявлено з нирковою системою ($\chi^2=15.490$, $p<0.0001$), тоді як зв'язок із дихальною системою виявився статистично незначущим ($\chi^2=2.058$, $p=0.151$).

Аналіз взаємозв'язку між персистуючою та транзиторною недостатністю показав граничний рівень статистичної значущості ($\chi^2=3.828$, $p=0.050$), що свідчить про тенденцію до переважання одного з типів недостатності у більшості пацієнтів. Вплив комплексної мультиорганної недостатності на летальність не досягнув статистичної значущості ($\chi^2=2.114$, $p=0.146$), проте відмічалась тенденція до підвищення летальності у пацієнтів із мультисистемним ураженням.

Таким чином, виявлено значні відмінності у характері органної недостатності між різними системами органів. Дихальна недостатність характеризувалась найвищою частотою та складним поєднанням персистуючих і транзиторних епізодів. Серцево-судинна недостатність, хоча й зустрічалась рідко, майже завжди була компонентом мультиорганної недостатності, що підкреслює її критичне прогностичне значення. Ниркова недостатність займала проміжне положення з переважанням персистуючого характеру та помірним зв'язком із мультисистемним ураженням.

3.6. Аналіз предикторів ранньої органної недостатності

При аналізі предикторів ранньої ОН, що розвивається в перші 48 годин захворювання, було оцінено широкий спектр показників, визначених при госпіталізації пацієнтів групи порівняння (n=82).

За результатами початкового ROC-аналізу найбільш значущими предикторами виявились порушення неврологічного статусу. Дезорієнтація продемонструвала найвищу прогностичну цінність (AUC=0.742, p=0.001) із чутливістю 57.1% та специфічністю 91.2%. Втрата свідомості показала дещо нижчу прогностичну цінність (AUC=0.714, p=0.002), проте характеризувалася абсолютною специфічністю (100.0%) при чутливості 42.9%.

Серед больових симптомів статистично значущу прогностичну цінність продемонстрував слабкий епігастральний біль (AUC=0.689, p=0.008). Тяжкий епігастральний біль показав слабшу прогностичну цінність (AUC=0.589, p=0.045).

Більшість лабораторних показників не продемонстрували статистично значущої прогностичної цінності, включаючи паличкоядерні нейтрофіли (AUC=0.618, p=0.194) та рівень сечовини (AUC=0.618, p=0.156). Виявлено групу показників зі зворотною прогностичною цінністю: молодший вік (AUC=0.327, p=0.038), нижчий рівень тромбоцитів (AUC=0.326, p=0.027) та АЛТ (AUC=0.300, p=0.015) асоціювались із вищим ризиком ранньої ОН.

Інтегральні шкали оцінки тяжкості не продемонстрували статистично значущої прогностичної цінності: BISAP (AUC=0.415, p=0.742), mCTSI (AUC=0.544, p=0.614). Коморбідні стани (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет) також не показали значущих асоціацій із розвитком ранньої ОН.

Середній об'єм тромбоцитів (MPV) у початковому аналізі показав помірну, хоча й статистично незначущу предиктивну цінність (AUC=0.635, p=0.182). З огляду на потенційну прогностичну цінність MPV та його патофізіологічне обґрунтування як маркера системної запальної відповіді, було проведено додатковий аналіз із розширенням вибірки до 108 пацієнтів за рахунок включення випадків гострого панкреатиту з підгрупи 2а основної групи.

Розширений ROC-аналіз підтвердив високу прогностичну цінність MPV. При пороговому значенні $MPV \geq 11.8 fL$ досягається оптимальне співвідношення чутливості (77.3%) та специфічності (80.0%) з точністю 77.8% та площею під кривою 0.816 ($p < 0.001$).

Серед обстежених пацієнтів у 76 (70.4%) показник MPV був $\geq 11.8 fL$. Ця група характеризувалася значно вищою частотою розвитку ранньої ОН (81.6% проти 34.4%) та персистою ОН (93.4% проти 53.1%, $p < 0.0001$). Примітно, що летальність спостерігалася виключно в групі з підвищеним MPV (21.1%, $p = 0.005$).

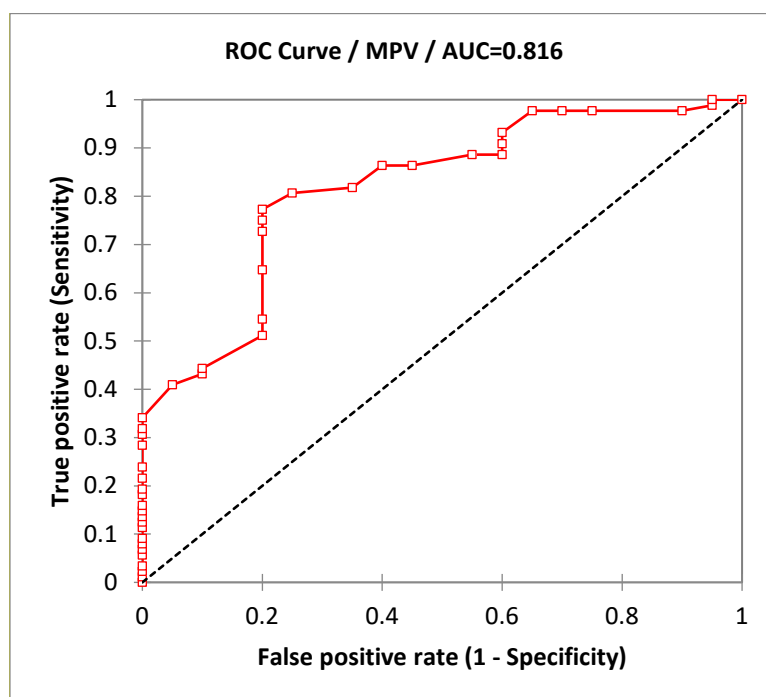
Подальший аналіз виявив, що пацієнти з $MPV \geq 11.8 fL$ частіше мали супутні захворювання: ожиріння ($BMI \geq 30$) зустрічалось у 59.2% проти 25% ($p = 0.001$), ішемічна хвороба серця – у 70.8% проти 28.1% ($p < 0.0001$), цукровий діабет – у 51.3% проти 12.5% ($p < 0.0002$). Хоча BMI сам по собі не показав достатньої предиктивної цінності у початковому аналізі, його включення до комбінованої прогностичної моделі разом із наявністю цукрового діабету та $MPV \geq 11.8 fL$ продемонструвало ефективність, співставну з використанням лише показника $MPV \geq 11.8 fL$ (див. Рис. 3.1) [168].

Результати поетапного аналізу продемонстрували, що найбільш надійними предикторами ранньої органної недостатності при гострому панкреатиті є порушення неврологічного статусу при госпіталізації. Дезорієнтація та втрата свідомості виявились значно більш інформативними показниками порівняно з традиційними лабораторними маркерами та інтегральними шкалами оцінки тяжкості.

Обмежена прогностична цінність рутинних лабораторних показників може бути пов'язана з тим, що їх зміни часто відображають вже розвинуті органні порушення, а не предиктори їх розвитку. Зворотний зв'язок між віком і ризиком ранньої ОН може відображати особливості імунної відповіді та адаптаційних механізмів у молодих пацієнтів при тяжкому перебігу гострого панкреатиту.

Розширений аналіз MPV як потенційного предиктора відкриває нові можливості для ранньої діагностики та оптимізації лікувальної тактики у пацієнтів із гострим панкреатитом, особливо за наявності супутніх захворювань.

ROC-крива для прогнозування розвитку ранньої ОН у пацієнтів із тяжким гострим панкреатитом за показником середнього об'єму тромбоцитів (MPV)



Примітка: AUC = 0.816; $p < 0.001$.

3.6.1. Аналіз предикторів персистуючої органної недостатності

Для визначення предикторів розвитку персистуючої ОН було проведено комплексний статистичний аналіз з використанням критеріїв Mann-Whitney, χ^2 та ROC-аналізу. Серед 82 пацієнтів групи порівняння персистуюча ОН розвинулася у 37 осіб (45.1%).

Найвищу прогностичну цінність продемонстрували лабораторні показники: рівень лімфоцитів (AUC=0.689, $p=0.001$) з оптимальним пороговим значенням $>1.59 \times 10^9/\text{л}$ (чутливість 78.4%, специфічність 57.8%) та активність AST (AUC=0.645, $p=0.018$) з порогом $>54,0$ U/L (чутливість 83.8%, специфічність 44.4%). Парадоксально, вищі рівні лімфоцитів асоціювалися з розвитком персистуючої ОН, що може відображати особливості імунної відповіді при тяжкому перебігу.

Серед гемодинамічних показників значущою виявилася тахікардія >90 уд/хв (AUC=0.638, $p=0.031$) з чутливістю 45.9% та високою специфічністю 84.4%. З неврологічних проявів найбільш інформативними були дезорієнтація (AUC=0.615,

p=0.007) та відсутність реакції (AUC=0.581, p=0.008) з високою специфічністю 93.3% та 100% відповідно при низькій чутливості.

Серед абдомінальних симптомів статистично значущими предикторами виявилися перитоніт (AUC=0.586, p=0.023) зі специфічністю 95.6%. Синдром системної запальної відповіді показав помірну прогностичну здатність (AUC=0.611, p=0.022).

Особливий інтерес становлять виявлені захисні фактори: вищі рівні загального білка значуще асоціювалися зі зниженим ризиком персистуючої ОН (AUC=0.324, p=0.003), а наявність типового епігастрального болю також демонструє захисний ефект (AUC=0.446, p=0.037).

Помірна прогностична здатність окремих показників (AUC 0.6 – 0.7) підкреслює необхідність комплексного підходу до оцінки ризику розвитку персистуючої ОН. Комбінація лабораторних, гемодинамічних та клінічних параметрів може значно підвищити точність прогнозування порівняно з використанням окремих маркерів.

3.6.2. Аналіз предикторів мультиорганної недостатності у пацієнтів із гострим панкреатитом

Для визначення специфічних предикторів мультиорганної недостатності (МОН) проведено ROC-аналіз у 82 пацієнтів групи порівняння. МОН розвинулася у 13 осіб (15.9%).

Рівень лімфоцитів першої доби продемонстрував найвищу прогностичну цінність (AUC=0.746, p=0.001). При пороговому значенні $>1.889 \times 10^9/\text{л}$ чутливість становить 69.2%, специфічність – 76.8%, негативна прогностична цінність – 93.0%.

Рівень гемоглобіну першої доби виявив значущу діагностичну здатність (AUC=0.712, p=0.003). Поріг >131.0 г/л характеризується високою чутливістю (92.3%) та негативною прогностичною цінністю (96.4%).

Середній об'єм тромбоцитів показав найвищу специфічність (AUC=0.669, p=0.073). При пороговому значенні >11.167 фл специфічність досягає 91.3% при чутливості 46.2%. Температура тіла $>36.6^\circ\text{C}$ (AUC=0.638, p=0.070) та відсутність

тяжкого епігастрального болю ($AUC=0.585$, $p=0.068$) мають високу чутливість (92.3%) при низькій специфічності.

SIRS ($AUC=0.622$, $p=0.109$), клінічні симптоми (дезорієнтація, здуття живота), mCTSI ($AUC=0.518$, $p=0.814$) та pH сечі не продемонстрували статистично значущої діагностичної цінності для прогнозування МОН.

3.6.3. Оцінка клінічних результатів залежно від характеристик органної недостатності

У підгрупі 1b ($n=41$) проведено порівняльний аналіз клінічних результатів залежно від часових характеристик та тяжкості органної недостатності. Оцінювались три ключові категорії: рання ОН (перші 48 годин), персистуюча ОН (≥ 48 годин) та мультиорганна недостатність.

Рання органна недостатність спостерігалась у 14 пацієнтів (34.1%) та парадоксально асоціювалась із коротшою тривалістю госпіталізації: медіана 23.5 (17.3 – 34.8) діб проти 42.0 (28.5 – 73.0) діб у пацієнтів без ранньої ОН ($p=0.005$). Характерно, що летальність серед пацієнтів із ранньою ОН була відсутня (0%) проти 18.5% у групі без ранньої ОН. Це може відображати ефективність своєчасної інтенсивної терапії при ранньому розпізнаванні органних порушень. Потреба у лікуванні у ВІТ не відрізнялась між групами ($p=0.677$).

Персистуюча органна недостатність розвинулась у 37 пацієнтів (90.2%). Незважаючи на клінічно значущі відмінності, статистичний аналіз не виявив значущих відмінностей у тривалості госпіталізації та перебування у ВІТ порівняно з групою транзиторної ОН ($n=4$) через обмежений розмір останньої групи ($p=0.255$ та $p=0.557$ відповідно). Проте летальність спостерігалась виключно у групі з персистуючою ОН (13.5% проти 0%), підкреслюючи прогностичне значення тривалості органних порушень.

Мультиорганна недостатність виявлена у 13 пацієнтів (31.7%) та продемонструвала найбільш значущий вплив на потребу в інтенсивному лікуванні. Пацієнти з МОН потребували статистично значуще тривалішого перебування у ВІТ: медіана 9.0 (5.0 – 13.0) діб проти 3.5 (1.0 – 6.3) діб у пацієнтів із моноорганною недостатністю ($p=0.036$). Тривалість госпіталізації не відрізнялась між групами

($p=0.424$), проте летальність мала тенденцію до підвищення при МОН (23.1% проти 7.1%).

Отримані результати підкреслюють важливість диференційованого підходу до лікування залежно від типу органної недостатності. Мультиорганна недостатність є найбільш значущим предиктором потреби в інтенсивному лікуванні, тоді як рання ОН при адекватній терапії може мати сприятливий прогноз. Персистуючий характер органних порушень залишається важливим маркером ризику летального результату.

3.7. Розробка та валідація патернів органної недостатності при гострому панкреатиті

Виділення типових варіантів перебігу (патернів) органної недостатності з урахуванням термінів виникнення, характеру залучення різних органів та систем дозволить оптимізувати лікувальну тактику через індивідуалізацію термінів та об'єму хірургічних втручань, що може покращити результати лікування цієї категорії пацієнтів.

Ідентифікація патернів проводилась за допомогою агломераційної ієрархічної кластеризації (Ward's метод, евклідова відстань) із включенням 13 змінних, що характеризують органну недостатність: наявність персистуючої та/або транзиторної ОН за респіраторною, серцевосудинною та ренальною системами, терміни виникнення, а саме рання ОН у перші 48 годин із моменту виникнення симптомів ГП, ОН в ранню та пізню фазу ГП, кількість днів із моменту виникнення симптомів ГП до первинного виявлення ОН, кількість днів у стаціонарі та у відділенні інтенсивної терапії за весь епізод ГП, ступінь тяжкості ГП за RAC 2012 (помірно тяжкий або тяжкий ГП).

Статистична валідація кластерів продемонструвала оптимальність виділених груп: внутрішньокласова варіація склала 67.02%, а міжкласова – 32.98% загальної дисперсії. Відстані між центроїдами класів становили: між раннім респіраторно-ренальним та пізнім респіраторним патерном – 46.879, між пізнім респіраторним та раннім мультисистемним – 32.012, між раннім респіраторно-ренальним та раннім мультисистемним – 26.875, що підтверджує статистично значуще розмежування між виділеними патернами ОН.

За результатами агломераційної ієрархічної кластеризації 41 пацієнта з органною недостатністю було розподілено на три статистично значущі патерни з чіткими клінічними відмінностями.

Виділені патерни органної недостатності:

1. **Ранній респіраторно-ренальний патерн** – 16 пацієнтів (39.0% вибірки), характеризувався найбільш раннім розвитком ОН (медіана 10.3 діб), найкоротшою госпіталізацією (23.6 ± 8.6 діб) та помірною потребою у ВІТ (5.0 ± 5.6 діб). Переважна більшість випадків (93.8%) мала тяжкий перебіг за RAC 2012.

2. **Пізній респіраторний патерн** – 16 пацієнтів (39.0% вибірки), відрізнявся найпізнішим початком ОН (медіана 38.5 діб), найтривалішою госпіталізацією (61.1 ± 27.2 діб) та помірною потребою у ВІТ (5.3 ± 5.7 діб). Тяжкий перебіг спостерігався у 75.0% випадків.

3. **Ранній мультисистемний патерн** – 9 пацієнтів (22.0% вибірки), характеризувався раннім початком ОН (медіана 8.6 діб), проміжною тривалістю госпіталізації (50.2 ± 32.8 діб) та найбільшою потребою у ВІТ (8.2 ± 5.0 діб). Усі випадки (100%) мали тяжкий перебіг за RAC 2012.

Виділені патерни демонстрували статистично значущі відмінності за основними часовими характеристиками ($p < 0.001$), структурою органного ураження та клінічними результатами, що обґрунтовує необхідність диференційованого підходу до лікувальної тактики.

Ранній респіраторно-ренальний патерн включав 16 пацієнтів (39.0% вибірки) і характеризувався найвищою частотою ранньої ОН у перші 48 годин (68.8% випадків) з переважанням респіраторної системи (персистуюча ОН у 75.0% та транзиторною у 31.3% випадків) та ниркової недостатності (виключно персистуюча форма у 31.3% випадків). Серцево-судинна недостатність була рідкісною (6.3%, виключно транзиторна). У ранній фазі ГП у всіх пацієнтів (100%) відмічалось виникнення ОН. Найхарактернішою особливістю була транзиторна природа органної недостатності: 87.6% пацієнтів мали лише 1 – 2 епізоди ОН. Відмічався ранній початок органної недостатності (10.3 ± 15.0 діб) із найкоротшою тривалістю госпіталізації (23.6 ± 8.6 діб) та помірною потребою у інтенсивній терапії (5.0 ± 5.6 діб).

Переважна більшість випадків (93.8%) була класифікована як тяжкий панкреатит за критеріями RAC 2012.

Характеристика рідинних скупчень за весь епізод ГП показала переважання гострих некротичних скупчень (ANC) у 50% пацієнтів та гострих перипанкреатичних рідинних скупчень (APFC) у 43.8%. За КТ-динамікою на 1-у добу переважали ANC (50%) та APFC (41.7%) та стрімким збільшенням об'єму плеврального випоту (з 16,7% на 1-у добу до 83,3% на 3-ю добу). Відмежовані панкреатичні некротичні скупчення (WON) та інфіковані рідинні скупчення були рідкісними.

Хірургічна тактика характеризувалась раннім агресивним підходом із швидким прийняттям хірургічних рішень. Мінімальна потреба в мініінвазивних втручаннях (43.8%) серед пацієнтів відображала сприятливий перебіг із обмеженою органною недостатністю. Пункції рідинних скупчень підшлункової залози виконувались рідко (6.3% пацієнтів) з найкоротшими термінами серед усіх патернів (1.0 доба). При втручаннях спостерігався переважно серозний вміст у 13 пацієнтів (81.2%, $p=0.006$), з мінімальною частотою бурого вмісту (18.8% випадків) та гнійного вмісту (12.5% випадків). Дренування панкреатичних скупчень також потребувалось мінімально – у 1 пацієнта (6.3%) на 21.5 добу, що статистично значуще відрізнялося від інших патернів ($p=0.005$). Повторні дренування рідинних скупчень підшлункової залози не виконувались у жодному випадку.

Плевральні втручання реалізовувались у ранні терміни: пункції на 11.5 (9.8 – 13.3) добу, дренування на 9.0 (8.5 – 9.5) добу. Дренування черевної порожнини потребувалось мінімально (6.3% пацієнтів) на 8.0 добу госпіталізації, що статистично значуще відрізнялося від раннього мультисистемного патерну ($p=0.003$). Найхарактернішою особливістю була статистично значуще найкоротша тривалість до відкритої некрсеквестректомії (5.0 (2.5 – 7.0) діб, середнє значення – 12.3 доби, $p=0.019$) при найвищій частоті некрсеквестректомій – у 9 пацієнтів (56.3%), що статистично значуще відрізнялося від інших патернів ($p=0.019$). Це відображало тактику швидкого переходу до радикального хірургічного лікування при наявності абсолютних показань. Повторні некрсеквестректомії виконувались у 4 пацієнтів

(25.0%). Ургентні операції при інфекції проводились у 3 пацієнтів (18.8%), ургентні гемостатичні операції – у 2 пацієнтів (12.5%).

Пізній респіраторний патерн включав 16 пацієнтів (39.0% вибірки) і відрізнявся повною відсутністю ранньої ОН у перші 48 годин (0%) із переважанням пізньої фазової ОН (93.8%). найпізнішим початком органної недостатності (середнє значення 38.5 діб), найтривалішою госпіталізацією серед усіх патернів (середнє значення 61.1 доби) та помірною потребою в інтенсивній терапії (5.3 доби). Найхарактернішою особливістю була повна відсутність ранньої ОН у перші 48 годин (0%) та рідкісний розвиток ОН у ранній фазі (18.8% випадків) з переважанням ОН у пізню фазу перебігу ГП (93.8%). У структурі органної недостатності спостерігалось переважне ізольоване ураження респіраторної системи: персистуюча респіраторна ОН у 87.5% випадків та транзиторна у 43.8% випадків. Кардіоваскулярна недостатність спостерігалась рідко (12.5% персистуючої форми), а ниркова недостатність була найрідшою серед усіх патернів (6.3% персистуючої форми). У цій групі 75.0% випадків були класифіковані як тяжкий панкреатит за RAC2012.

У пацієнтів, що мали пізній респіраторний патерн ОН протягом епізоду ГП визначався великий відсоток ANC (60.9%) та значний відсоток WON (43.5%). За КТ-динамікою характерна еволюція від APFC (53.8% на першу добу) до ANC (55.6% на 3 добу) із подальшою трансформацією у WON (57.1% на 21 добу, $p=0.014$). Особливістю була виражена трансформація ANC у WON до 21-ї доби. При пункціях найчастіше виявлявся бурий характер вмісту (65.2% випадків), що статистично значуще відрізнялось від інших патернів ($p=0.007$). Гнійний вміст спостерігався у 31.3% випадків, що мало тенденцію до статистичної значущості ($p=0.113$) і вказувало на схильність до інфікування панкреатичних скупчень із переходом від APFC до IPP (infected pancreatic pseudocyst), вимагаючи відповідної корекції лікувальної тактики. Некротичний вміст виявлявся у 18.8% випадків.

Хірургічна тактика демонструвала оптимальну модель step-up підходу, де усі пацієнти (100%) потребували мініінвазивних втручань, що статистично значуще відрізнялось від інших патернів ($p=0.008$) та відображало високу частоту формування рідинних скупчень у пізній фазі. Пункції рідинних скупчень підшлункової залози

виконувались у 25% випадків із помірно відстроченими термінами (19.0 (18.3 – 26.8) діб). Найвища частота дренування рідинних скупчень підшлункової залози (62.5% пацієнтів, $p=0.005$) з термінами 39.75 ± 36.58 діб корелювала з еволюцією панкреатичних колекцій від APFC до ANC та WON. Відмічався змішаний характер із переважанням геморагічного/бурого вмісту у 10 пацієнтів (62.5%, $p=0.006$), що відображало прогресування деструктивних змін. Серозний вміст спостерігався у 6 пацієнтів (37.5%), гнійний – у 5 пацієнтів (31.3%), некротичний детрит – у 3 пацієнтів (18.8%). Повторні дренування виконувались у 3 пацієнтів (18.8%).

Дренування черевної порожнини при асцит-перитоніті проводилось у 12.5% пацієнтів на 4.0 (2.5 – 5.5) добу. Повторні дренування не виконувались. Парадоксальною особливістю були найпізніші терміни плевральних втручань: пункції у 5 пацієнтів (31.3%) на 31.5 (20.5-52.0) добу, дренування у 5 пацієнтів (31.3%) на 26.5 (13.5 – 49.3) добу. Ключовою тактичною особливістю було помірне відстрочення відкритої некрсеквестректомії до 31.5 (22.8 – 49.0) діб ($p=0.019$), яка виконувалась у 7 пацієнтів (43.8%) і демонструвала ефективність етапного консервативного лікування з дотриманням правила 4-тижневого дозрівання. При цьому середній час до відкритої некректомії становив 36.0 днів, що було достовірно довше ніж при ранньому респіраторно-ренальному патерні ($p=0.011$). Переважали одноетапні втручання – у 6 пацієнтів (37.5%), повторні некрсеквестректомії – лише у 1 пацієнта (6.3%). Ургентні операції при інфекції проводились у 2 пацієнтів (12.5%), операції при перфорації кишківника – у 1 пацієнта (6.3%).

Ранній мультисистемний патерн включав 9 пацієнтів (22.0% підгрупи 1b) і характеризувався раннім початком органної недостатності (8.6 ± 4.8 діб), проміжною тривалістю госпіталізації (50.2 ± 32.8 діб) та найбільшою потребою в інтенсивній терапії серед усіх патернів (8.2 ± 5.0 діб). Усі випадки (100%) були класифіковані як тяжкий панкреатит.

Патерн відрізнявся комплексним мультисистемним ураженням всіх органів та систем. Транзиторна серцево-судинна недостатність спостерігалася у 77.8% випадків ($p<0.001$), що було найвищим показником серед усіх патернів. Також характерними були транзиторна ниркова недостатність (44.4%, $p<0.001$) та транзиторна

респіраторна недостатність (66.7%), із подальшим розвитком персистуючих форм: ниркова ОН у 77.8% ($p=0.001$) та респіраторна ОН у 66.7% випадків, при цьому пацієнти мали 4 і більше епізодів ОН (найсильніша статистична асоціація у дослідженні, $p<0.001$), що кардинально відрізняло цей патерн від раннього респіраторно-ренального (де 87.6% мали лише 1 – 2 епізоди) та вказувало на тяжкість та стійкість органних дисфункцій. Специфічною ознакою цього патерну була потреба в серцево-судинній підтримці вже на 7-у добу (33.3% пацієнтів).

У пацієнтів із цим патерном ОН відмічали найвищу частоту розвитку рідинних скупчень: APFC (88.9%), ANC (77.8%), WON (55.6%), APP (22.2%) та IPP (22.2%). За КТ-динамікою спостерігалась наявність APFC у 100% випадків на 1-у добу з подальшою трансформацією у ANC (100% на 14-у добу) та WON (50% на 21-у добу). Характерним був геморагічний характер вмісту при пункціях у 50% випадків, хоча гнійний вміст та некротичний детрит не спостерігались.

Хірургічна тактика характеризувалась найвищою інтенсивністю інвазивних втручань із мультимодальним підходом до лікування. Переважна більшість пацієнтів (77.8%) потребувала множинних мініінвазивних втручань, що відображало комплексний характер ураження з ранньою мультиорганною недостатністю.

Пункції рідинних скупчень підшлункової залози проводились рідко (11.1% пацієнтів), але характеризувались найпізнішими термінами серед усіх патернів (45.0 діб). Характеризувався найбільш тяжким профілем із переважанням геморагічного/бурого вмісту у 7 пацієнтів (77.8%, $p=0.006$). Особливістю була повна відсутність гнійного вмісту (0% випадків) при наявності серозного вмісту у 22.2% випадків, некротичного вмісту у 11.1% випадків.

Дренування рідинних скупчень підшлункової залози виконувалось у 44.4% пацієнтів на 27.5 (18.3 – 56.3) добу. Повторні дренування виконувались у 2 пацієнтів (22.2%). Найхарактернішою особливістю була максимальна потреба в дренуванні черевної порожнини при асциті/перитоніті (55.6% пацієнтів, $p=0.003$) на 13.0 (4.0 – 15.0) добу, що відображало ранній розвиток абдомінальних ускладнень. Це у 8.8 разів частіше за ранній респіраторно-ренальний патерн і в 4.4 рази частіше за пізній респіраторний патерн. Плевральні втручання мали помірні терміни: пункції на 16.0

(14.5 – 17.5) добу, дренування на 26.0 добу. У пацієнтів із цим патерном був найдовший час до відкритої некрсеквестректомії (39.0 (19.0 – 68.0) діб, середнє значення – 52.2 дні) із максимальною варіабельністю, що відображало необхідність тривалої стабілізації мультиорганної недостатності перед радикальним втручанням і відповідало загально прийнятим підходам step-up хірургічного лікування.

3.7.1. Валідація патернів методом факторного аналізу змішаних даних

Для забезпечення об'єктивності, надійності та незалежної валідації виділених методом агломеративної ієрархічної кластеризації патернів органної недостатності проведено факторний аналіз змішаних даних (FAMD/PCAmix) на ретроспективній когорті з 82 пацієнтів групи порівняння. До аналізу включено 49 змінних: 33 кількісні та 16 якісних. Змінна приналежності до патернів була включена як додаткова для оцінки дискримінувальної здатності. Пацієнти без органної недостатності з підгрупи 1a розглядалася як референтна група і були включені до змінної приналежності до патернів. Це обумовлено відсутністю декомпенсації органних систем протягом усього епізоду гострого панкреатиту і дозволяло вважати цю когорту відносно гомогенною за клінічним перебігом. Така методологічна стратегія забезпечувала можливість порівняльного аналізу між стабільним перебігом захворювання та різними варіантами розвитку органної недостатності.

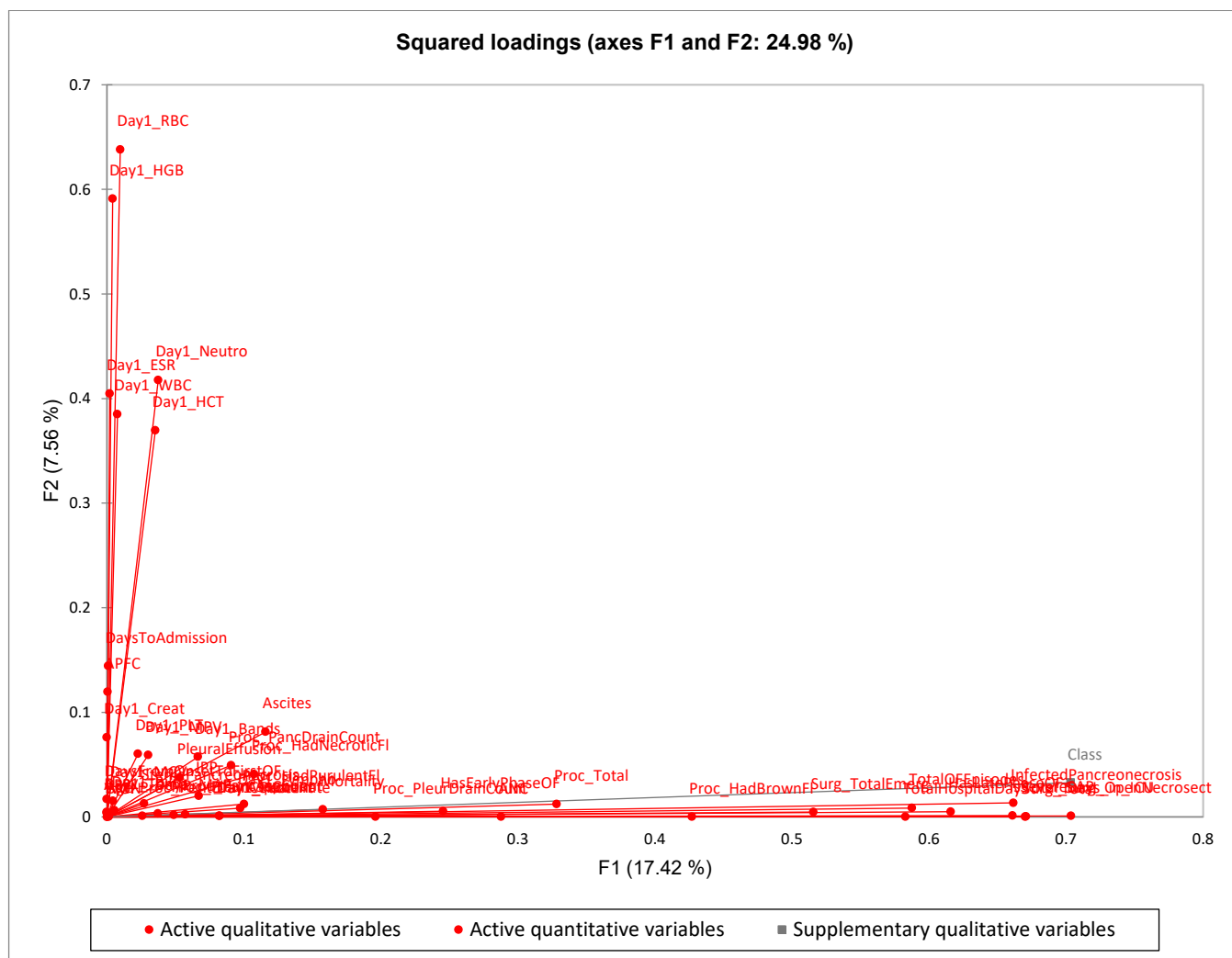
П'ятифакторна модель пояснювала 41.8% загальної варіабельності (F1 – 17.4%, F2 – 7.6%, F3 – 6.0%, F4 – 5.6%, F5 – 5.2%). Перший фактор ідентифікований як вимір загальної тяжкості з найвищими навантаженнями для відкритої некректомії (0.704), тривалості ВІТ (0.671) та інфікованого панкреонекрозу (0.662). Другий фактор відображав гематологічний профіль системної запальної відповіді. Третій фактор асоціювався з інтенсивністю мініінвазивних втручань.

Критично важливим виявилось квадратичне навантаження змінної патернів на перший фактор (0.703), що підтверджує високу дискримінувальну здатність. Координати груп у факторному просторі демонстрували чітке розділення: підгрупа без ОН (-0.807), ранній респіраторно-ренальний (0.406), пізній респіраторний (1.048), ранній мультисистемний (1.093). Візуальне представлення розподілу змінних та патернів у двофакторному просторі (Рис. 3.2) демонструє чітку сегрегацію груп

пацієнтів із мінімальним перекриттям, що валідує виділені патерни як окремі клінічні фенотипи.

Рисунок 3.2.

Змішана факторна карта розподілу клініко-лабораторних змінних та патернів органної недостатності у просторі перших двох факторів ($F1 \times F2$)



Примітки: F1 – перший фактор (17.42% варіабельності), асоційований з загальною тяжкістю захворювання; F2 – другий фактор (7.56% варіабельності), що відображає гематологічний профіль системної запальної відповіді; кумулятивна варіабельність двох факторів – 24.98%. ● – активні якісні змінні (клінічні ускладнення та хірургічні характеристики); ○ – активні кількісні змінні (лабораторні показники, демографічні дані, тривалість лікування); ■ – додаткова якісна змінна "Class" (патерни органної недостатності: 1 – ранній респіраторно-ренальний, 2 – пізній респіраторний, 3 – ранній мультисистемний, 4 – без органної недостатності).

Квадратичні навантаження (squared loadings) відображають внесок змінних у формування факторного простору.

3.7.2. Порівняльний аналіз патернів органної недостатності

Виділені патерни органної недостатності демонструють статистично значущі відмінності за основними часовими характеристиками, структурою органного ураження та лікувальною тактикою. Ключові клінічні відмінності між патернами представлені в табл. 3.8, де показано найбільш дискримінуючі характеристики кожного патерну з відповідними рівнями статистичної значущості.

Таблиця 3.8.
Ключові клінічні відмінності між патернами ОН

Показник	Ранній респіраторно- ренальний (n=16)	Пізній респіраторний (n=16)	Ранній мультисистемний (n=9)	p-value
Часові характеристики				
Дні до розвитку ОН	4.5 (2.0 – 13.5)	30.0 (22.8 – 49.0)	7.0 (6.0 – 11.0)	<0.0001
Госпіталізація, діб	22.5 (17.8 – 31.0)	62.0 (38.3 – 77.0)	40.0 (25.0 – 73.0)	<0.0001
Дні у ВІТ	4.5 (0.0 – 6.8)	3.5 (1.0 – 7.0)	9.0 (5.0 – 12.0)	0.200
Структура ОН				
Рання ОН (48 год), %	68.8	0	33.3	<0.0001
ОН у ранню фазу ГП, %	100	18.8	88.9	<0.0001
ОН у пізню фазу ГП, %	56.3	93.8	100	0.007
Епізоди ОН (4+), %	0	6.3	77.8	<0.0001
Транзиторна серцево-судинна ОН, %	6.3	0	77.8	<0.0001
Персистуюча ниркова ОН, %	31.3	6.3	77.8	0.001
Хірургічна тактика				
Мініінвазивні втручання, %	43.8	100	77.8	0.008

Геморагічний вміст, %	18.8	62.5	77.8	0.006
Дні до некректомії	5.0 (2.5 – 7.0)	31.5 (22.8 – 49.0)	39.0 (19.0 – 68.0)	0.019
Клінічні особливості				
Серцево-судинна підтримка (7 доба), %	0	0	33.3	0.003
Гендерне переважання	Чоловіки (87.5%)	Жінки (56.3%)	Чоловіки (77.8%)	0.023

Примітка: повні результати статистичного аналізу 107 змінних наведені в додатку В.

Проведений аналіз хірургічної тактики виявив фундаментальні відмінності у застосуванні step-up підходу між виділеними патернами органної недостатності. Ключові характеристики мініінвазивних та хірургічних втручань за патернами ОН представлені в табл. 3.9. Частота застосування мініінвазивних втручань статистично значуще відрізнялася між групами ($p=0.008$), що обґрунтовує необхідність диференційованого лікувального підходу.

Таблиця 3.9.

Загальні характеристики мініінвазивних та хірургічних втручань за патернами ОН

Втручання	Ранній респіраторно-ренальний (n=16)	Пізній респіраторний (n=16)	Ранній мультисистемний (n=9)	p-value
Мініінвазивні втручання панкреатичної зони				
Пункція ПЗ скупчень, n (%)	1 (6.3%)	4 (25.0%)	1 (11.1%)	0.776
Терміни пункції ПЗ, діб	1.0	19.0 (18.3 – 26.8)	45.0	0.276
Дренування ПЗ скупчень, n (%)	1 (6.3%)	10 (62.5%)	4 (44.4%)	0.005
Терміни дренування ПЗ, діб	21.5	39.75±36.58	33.0	0.693
Повторні дренування ПЗ, n (%)	0 (0%)	3 (18.8%)	2 (22.2%)	0.180
Плевральні втручання				
Торакоцентез, n (%)	4 (25.0%)	5 (31.3%)	1 (11.1%)	0.636

Терміни торакоцентезу, діб	11.5 (9.8 – 13.3)	35.2±31.59	19.0	0.245
Дренування плевральної порожнини, n (%)	1 (6.3%)	5 (31.3%)	1 (11.1%)	0.472
Терміни плеврального дренування, діб	9.0	34.0±31.39	26.0	0.498
Дренування черевної порожнини				
Дренування при асцит-перитоніті, n (%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)	5 (55.6%)	0.003
Терміни дренування черевної порожнини, діб	12.0	7.0±6.29	15.0	0.502
Повторні дренування черевної порожнини, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (22.2%)	0.051
Характер отриманого вмісту при втручаннях				
Серозний вміст, n (%)	13 (81.2%)	6 (37.5%)	2 (22.2%)	0.006
Геморагічний/бурий вміст, n (%)	3 (18.8%)	10 (62.5%)	7 (77.8%)	0.006
Гнійний вміст, n (%)	2 (12.5%)	5 (31.3%)	0 (0%)	0.113
Некротичний детрит, n (%)	0 (0%)	3 (18.8%)	1 (11.1%)	0.200
Відкриті хірургічні втручання				
Некрсеквестректомія (будь-яка), n (%)	9 (56.3%)	7 (43.8%)	2 (22.2%)	0.273
Єдина некрсеквестректомія, n (%)	5 (31.3%)	6 (37.5%)	1 (11.1%)	0.400
Повторні некрсеквестректомії, n (%)	4 (25.0%)	1 (6.3%)	1 (11.1%)	0.400
Терміни до першої некрсеквестректомії, діб	5.0 (2.5 – 7.0)	31.5 (22.8 – 49.0)	39.0 (19.0 – 68.0)	0.019
Ургентні хірургічні втручання				
Ургентні операції при інфекції, n (%)	3 (18.8%)	2 (12.5%)	2 (22.2%)	0.361
Ургентні гемостатичні операції, n (%)	2 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0.337

Операції при перфорації кишківника, n (%)	0 (0%)	1 (6.3%)	0 (0%)	1.000
Загальна хірургічна активність				
Пацієнти без втручань, n (%)	9 (56.3%)	0 (0%)	2 (22.2%)	<0.001
Пацієнти з 1-2 процедурами, n (%)	7 (43.8%)	9 (56.3%)	2 (22.2%)	0.235
Пацієнти з 3+ процедурами, n (%)	0 (0%)	7 (43.8%)	5 (55.6%)	0.008
Середня кількість процедур на пацієнта	0.69±1.20	1.81±1.40	2.11±1.60	0.057

Аналіз загальної хірургічної активності виявив статистично значущі відмінності між патернами ($p < 0.001$). Пацієнти без втручань спостерігались переважно при ранньому респіраторно-ренальному патерні – 9 пацієнтів (56.3%), тоді як при пізньому респіраторному патерні всі пацієнти потребували втручань. Множинні процедури (3+) найчастіше виконувались при ранньому мультисистемному патерні – у 5 пацієнтів (55.6%, $p = 0.008$).

Виділені патерни відображають різні патофізіологічні механізми розвитку органної дисфункції, що потребують специфічних діагностичних та лікувальних підходів.

Прогностичне значення ряду показників на першу добу з моменту госпіталізації дозволяє раннє стратифікування пацієнтів: ранній респіраторно-ренальний патерн характеризується найсприятливішим прогнозом зі швидкою стабілізацією, пізній респіраторний – потребує довгострокового планування, ранній мультисистемний – має найнесприятливіший прогноз із критичними періодами вже на 7-у добу.

Кластеризація застосована для описового виявлення природних фенотипів ОН без навчання на виході; вона структурує дані, а не передбачає належність. Прогнозну задачу розв'язує подальша мультиноміальна логістична регресія, яка оцінює ймовірності приналежності до кожного патерну за сукупністю незалежних предикторів.

Патерн-специфічна диференційована хірургічна тактика обґрунтовує застосування різних за термінами та об'ємом step-up підходів: від мінімальних

втручань при ранньому респіраторно-ренальному до повноцінного етапного лікування при пізньому респіраторному та інтенсивної тактики при мультисистемному патерні.

3.8. Ідентифікація диференційних критеріїв патернів органної недостатності

Після успішної валідації трьох патернів органної недостатності методом РСАміх виникла необхідність визначення конкретних клініко-лабораторних критеріїв, які б дозволили проспективно ідентифікувати приналежність пацієнта до певного патерну при госпіталізації. Для вирішення цього завдання був проведений багатоетапний статистичний аналіз із метою виявлення диференційних ознак між підгрупою 1a та кожним із трьох ідентифікованих патернів ОН із підгрупи 1b.

На першому етапі скринінгу потенційних предикторів було проаналізовано 58 клініко-лабораторних параметрів першої доби госпіталізації. Категоріальні змінні оцінювались за допомогою тесту χ^2 Пірсона з корекцією на множинні порівняння, а при очікуваних частотах менше 5 застосовувався точний тест Фішера. Для кількісних змінних використовувався непараметричний тест Крускала-Уолліса, оскільки попередня перевірка нормальності розподілу тестом Шапіро-Уїлка виявила відхилення від нормального розподілу для більшості параметрів ($p < 0.05$). Поріг статистичної значимості був встановлений на рівні $\alpha = 0.05$, додатково розглядались параметри з тенденцією до значимості ($p < 0.3$) для включення в мультифакторний аналіз.

Аналіз категоріальних змінних виявив два статистично значимих предиктори. Статева приналежність продемонструвала помірну асоціацію з патернами органної недостатності (Cramer's $V = 0.352$, $p = 0.017$), при цьому жіноча стать була переважно асоційована з пізнім респіраторним патерном, складаючи 56.2% пацієнтів цієї підгрупи порівняно з 19.5% у групі без органної недостатності. Потреба в інотропній підтримці в першу добу була виключно характерною для патернів із респіраторною дисфункцією, будучи повністю відсутньою в групі без органної недостатності та при ранньому мультисистемному патерні ($p = 0.008$).

Таблиця 3.10.

Категоріальні предиктори патернів органної недостатності

Параметр	Без ОН (n=41)	Патерн 1* (n=16)	Патерн 2** (n=16)	Патерн 3*** (n=9)	χ^2	p- value	Cramer's V
Статистично значимі							
Чоловіча стать, n (%)	33 (80.5)	14 (87.5)	7 (43.8)	7 (77.8)	10.18	0.017†	0.352
Потреба в інотропній підтримці (1 доба), n (%)	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (18.8)	0 (0.0)	10.12	0.008†	0.351
Тенденція до значимості							
Артеріальна гіпертензія, n (%)	16 (39.0)	8 (50.0)	8 (50.0)	8 (88.9)	7.38	0.057†	0.300
Плевральний випіт (1 доба), n (%)	4 (9.8)	2 (12.5)	3 (18.8)	3 (33.3)	9.92‡	0.091†	0.348
Ішемічна хвороба серця, n (%)	15 (36.6)	7 (43.8)	9 (56.3)	7 (77.8)	5.82	0.119†	0.266
Гостре некротичне скупчення (3 доба), n (%)	18 (64.3)	5 (35.7)	1 (20.0)	4 (80.0)	8.42‡	0.132†	0.320

Примітка: *Патерн 1 – ранній респіраторно-ренальний; **Патерн 2 – пізній респіраторний; ***Патерн 3 – ранній мультисистемний; †Fisher's exact test використовувався при очікуваних частотах <5; ‡враховані пропущені значення;

Інтерпретація Cramer's V: <0.3 – слабка, 0.3 – 0.5 – помірна, >0.5 – сильна асоціація

Серед параметрів із тенденцією до статистичної значимості особливої уваги заслуговує наявність плеврального випоту в першу добу госпіталізації, частота якого прогресивно зростала від 9.8% у групі без органної недостатності до 33.3% при ранньому мультисистемному патерні (p=0.091). Преморбідний фон також відіграв важливу роль: артеріальна гіпертензія була присутня у 88.9% пацієнтів із мультисистемним патерном порівняно з 39.0% у групі без органної недостатності.

Серед кількісних параметрів найсильнішу дискримінаційну здатність продемонстрував абсолютний вміст лімфоцитів периферичної крові (H=15.13,

$p=0.002$) (табл. 3.11). Спостерігався чіткий градієнт зростання від групи без органної недостатності ($1.52\pm 0.48\times 10^9/\text{л}$) через респіраторні патерни (1.80 ± 0.67 та $1.79\pm 0.31\times 10^9/\text{л}$) до раннього мультисистемного патерну ($2.01\pm 0.33\times 10^9/\text{л}$), що може відображати різну інтенсивність компенсаторної імунної відповіді на системне запалення. Частота серцевих скорочень також достовірно розрізнялась між групами ($p=0.042$), досягаючи максимальних значень при респіраторних патернах (96 – 98 уд/хв) та парадоксально знижуючись при мультисистемному ураженні (84.9 ± 5.8 уд/хв), що може свідчити про дисрегуляцію автономної нервової системи.

Таблиця 3.11.

Кількісні диференційні параметри між патернами органної недостатності

Параметр	Без ОН (n=41)	Патерн 1 (n=16)	Патерн 2 (n=16)	Патерн 3 (n=9)	H	p-value
Статистично значимі ($p<0.05$)						
Лімфоцити (1 доба), $\times 10^9/\text{л}$	1.52 ± 0.48	1.80 ± 0.67	1.79 ± 0.31	2.01 ± 0.33	15.13	0.002
ЧСС (1 доба), уд/хв	87.6 ± 8.8	96.6 ± 16.3	98.4 ± 16.0	84.9 ± 5.8	8.20	0.042
Тенденція до значимості ($p<0.3$)						
Загальний білок, г/л	65.8 ± 8.1	60.4 ± 8.3	60.4 ± 9.4	64.7 ± 7.7	6.67	0.083
Гемоглобін, г/л	134.8 ± 22.2	131.1 ± 21.2	132.0 ± 28.1	147.4 ± 13.7	5.42	0.143
Частота дихання, /хв	18.3 ± 1.1	18.5 ± 0.9	19.6 ± 3.7	18.2 ± 0.7	5.41	0.144
Глюкозурія, ммоль/л	0.60 ± 2.46	0.39 ± 0.58	4.18 ± 13.80	0.06 ± 0.17	4.81	0.187
Креатинін, мкмоль/л	96.1 ± 28.7	125.6 ± 57.4	93.1 ± 26.5	99.3 ± 44.0	4.27	0.234
Питома вага сечі	1018.6 ± 6.0	1017.8 ± 4.4	1020.0 ± 6.6	1020.4 ± 2.7	4.09	0.252
Середній об'єм тромбоцитів, фл	10.5 ± 1.1	10.6 ± 1.4	10.8 ± 0.3	11.3 ± 0.7	4.06	0.255
Середній артеріальний тиск, мм рт.ст.	97.7 ± 9.8	90.4 ± 15.2	90.6 ± 22.1	99.3 ± 11.4	3.94	0.268

Примітка: дані представлені як $M\pm SD$; H - статистика Крускала-Уолліса

Важливі гемодинамічні особливості виявлені при аналізі середнього артеріального тиску, який демонстрував тенденцію до зниження при респіраторних

патернах (90.4 – 90.6 мм рт.ст.), порівняно з групою без органної недостатності (97.7±9.8 мм рт.ст.) та мультисистемним патерном (99.3±11.4 мм рт.ст., $p=0.268$), що вказує на різні механізми циркуляторної адаптації.

Ниркова функція характеризувалась максимальним підвищенням креатиніну при ранньому респіраторно-ренальному патерні (125.6±57.4 мкмоль/л проти 96.1±28.7 мкмоль/л у групі без органної недостатності, $p=0.234$), що підтверджує коректність номенклатури патерну. Цікаво, що глюкозурія була найвираженішою при пізньому респіраторному патерні (4.18±13.80 ммоль/л), можливо відображаючи стресову гіперглікемію або канальцеву дисфункцію.

Аналіз візуалізаційних даних на третю добу виявив диференційовану динаміку місцевих ускладнень. Формування гострого перипанкреатичного рідинного скупчення було відсутнім при пізньому респіраторному патерні (0% проти 66.7% у групі без органної недостатності, Fisher's exact $p=0.052$), тоді як гостре некротичне скупчення найчастіше спостерігалось при мультисистемному патерні (80.0% проти 64.3% у групі без органної недостатності, $p=0.132$).

Проведений скринінговий аналіз дозволив ідентифікувати комплексний набір з 16 потенційних предикторів (4 статистично значимих та 12 з тенденцією до значимості), які характеризують різні патофізіологічні домени: гемодинамічні порушення (частота серцевих скорочень, середній артеріальний тиск, потреба в інотропній підтримці), імунну дисрегуляцію (лімфоцити, середній об'єм тромбоцитів), респіраторну дисфункцію (частота дихання, плевральний випіт), метаболічні зміни (загальний білок, глюкозурія), ниркову функцію (креатинін, питома вага сечі), преморбідний статус (стать, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця) та еволюцію місцевих ускладнень. Ці параметри формують основу для наступного етапу аналізу – побудови мультиноміальної логістичної регресійної моделі з метою визначення незалежних предикторів та встановлення їх оптимальних порогових значень для клінічного застосування. Мультиноміальна логістична регресія слугує базовою прогностичною моделлю, що дає кількісні оцінки ефектів (β , OR, ДІ) та дозволяє порівнювати альтернативні патерни відносно референтної

категорії. Такий підхід забезпечує відтворювану, статистично контрольовану стратифікацію пацієнтів.

3.8.1. Побудова мультиноміальної логістичної регресійної моделі для прогнозування патернів органної недостатності

Після ідентифікації потенційних предикторів патернів органної недостатності на етапі скринінгового аналізу було проведено мультиноміальну логістичну регресію для визначення незалежних факторів та побудови прогностичної моделі. Враховуючи обмежений розмір вибірки ($n=82$) та необхідність уникнення переоснащення моделі, кількість предикторів була оптимізована шляхом послідовного виключення змінних з явищем квазі-повного розділення та мультиколінеарністю.

Фінальна модель включала 11 предикторів: частоту серцевих скорочень, середній артеріальний тиск, гемоглобін, середній об'єм тромбоцитів, абсолютну кількість лімфоцитів, креатинін, загальний білок, глюкозурію першої доби, а також категоріальні змінні – стать, наявність ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії (табл. 3.12). Модель була побудована з використанням алгоритму максимальної правдоподібності Ньютона-Рафсона з референтною категорією "відсутність органної недостатності" (патерн 0). Для оцінки пропущених даних (21 спостереження, 25.6%) застосовувався метод найближчого сусіда з автоматичною корекцією ваги класів.

Модель продемонструвала успішну конвергенцію після 18 ітерацій з фінальним значенням $-2 \text{ Log(Likelihood)} = 136.741$ порівняно з 253.007 для нульової моделі ($\chi^2=116.266$, $df=33$, $p<0.0001$). Показники якості моделі свідчили про високу пояснювальну здатність: $R^2(\text{McFadden}) = 0.460$, $R^2(\text{Nagelkerke}) = 0.794$, що є прийнятними значеннями для клінічних прогностичних моделей. Інформаційний критерій Акаїке становив 208.741, що вказує на оптимальний баланс між складністю моделі та її прогностичною здатністю.

Таблиця 3.12.

Статистична значимість предикторів у фінальній мультиноміальній моделі

Предиктор	Wald χ^2	p (Wald)	LR χ^2	p (LR)	Інтерпретація
Частота серцевих скорочень	11.127	0.011	17.031	0.001	Високо значимий
Глюкозурія	4.353	0.226	9.569	0.023	Значимий за LR
Стать	8.828	0.032	9.982	0.019	Значимий
Лімфоцити	6.593	0.086	8.532	0.036	Значимий за LR
Гемоглобін	5.783	0.123	7.259	0.064	Тенденція
Креатинін	6.293	0.098	7.057	0.070	Тенденція
Артеріальна гіпертензія	3.830	0.280	4.546	0.208	Незначимий
Середній артеріальний тиск	2.758	0.430	3.002	0.391	Незначимий

Аналіз коефіцієнтів регресії виявив диференційовані профілі предикторів для кожного патерну органної недостатності (табл. 3.13).

Таблиця 3.13.

Незалежні предиктори патернів органної недостатності

Предиктор	β -коефіцієнт	SE	OR (95% ДІ)	p-value
Ранній респіраторно-ренальний патерн				
Лімфоцити	2.283	1.120	9.81 (1.09-88.02)	0.041
Креатинін	0.019	0.010	1.02 (1.00-1.04)	0.073
ЧСС	0.064	0.037	1.07 (0.99-1.15)	0.082
Пізній респіраторний патерн				
ЧСС	0.105	0.039	1.11 (1.03-1.20)	0.007
Чоловіча стать	-2.288	0.995	0.10 (0.01-0.71)	0.021
Лімфоцити	1.981	1.191	7.25 (0.70-74.82)	0.096
Ранній мультисистемний патерн				
Лімфоцити	3.558	1.521	35.09 (1.78-690.93)	0.019
Гемоглобін	0.046	0.025	1.05 (1.00-1.10)	0.070
Гіпертензія	2.364	1.317	10.63 (0.80-140.63)	0.073

Примітка: SE – стандартна похибка; OR – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал

Для раннього респіраторно-ренального патерну ОН найсильнішим предиктором була абсолютна кількість лімфоцитів з відношенням шансів (OR) 9.806 (95% ДІ: 1.093-88.018, $p=0.041$), що вказує на майже десятикратне підвищення ймовірності розвитку цього патерну при збільшенні лімфоцитів на $1 \times 10^9/\text{л}$. Додатково

спостерігалась тенденція до асоціації з підвищеним креатиніном (OR=1.019, 95% ДІ: 0.998-1.040, $p=0.073$) та частотою серцевих скорочень (OR=1.066, 95% ДІ: 0.992-1.145, $p=0.082$).

Пізній респіраторний патерн характеризувався найсильнішою асоціацією з тахікардією – кожне збільшення частоти серцевих скорочень на 10 ударів за хвилину підвищувало шанси розвитку цього патерну на 11% (OR=1.110, 95% ДІ: 1.028-1.199, $p=0.007$). Важливим диференційним критерієм була стать: чоловіки мали значно нижчі шанси розвитку цього патерну порівняно з жінками (OR=0.101, 95% ДІ: 0.014-0.713, $p=0.021$), що відповідає майже десятикратному підвищенню ризику у жінок. Для безперервних предикторів інтерпретація OR стосується одиничної зміни змінної у її вихідній шкалі. Щоб уніфікувати клінічну інтерпретацію, у результатах додатково наводяться перерахунки OR для «клінічних кроків» (напр., ЧСС на 10 уд/хв), що полегшує прикладне використання без зміни оціненої моделі.

Ранній мультисистемний патерн ОН демонстрував найвищі значення OR для лімфоцитів – 35.090 (95% ДІ: 1.782-690.934, $p=0.019$), хоча широкий довірчий інтервал вказує на необхідність обережної інтерпретації через малий розмір підгрупи ($n=9$). Додатковими факторами ризику були підвищений гемоглобін (OR=1.047 на кожен г/л, $p=0.070$) та наявність артеріальної гіпертензії в анамнезі (OR=10.633, $p=0.073$). Парадоксально низьке значення OR для глюкозурії (0.001, $p=0.085$) може відображати ранню ниркову дисфункцію з порушенням канальцевої реабсорбції.

Класифікаційна здатність моделі оцінювалась за матрицею передбачень на навчальній вибірці. Загальна точність класифікації становила 72.45%, що майже втричі перевищує випадковий рівень для чотирьох категорій (25%). Найкращу дискримінацію модель демонструвала для раннього мультисистемного патерну з чутливістю 88.89% (8 з 9 правильно класифікованих випадків). Для раннього респіраторно-ренального та пізнього респіраторного патернів чутливість становила 68.75% (11 з 16 випадків кожен), тоді як специфічність для групи без органної недостатності досягала 63.41% (26 із 41 випадку).

Важливою характеристикою моделі була відсутність систематичних помилок класифікації. Найчастішою помилкою було віднесення пацієнтів без органної

недостатності до раннього респіраторно-ренального патерну (6 випадків), що може відображати субклінічні прояви органної дисфункції або підвищений ризик її розвитку в динаміці. Водночас, жоден пацієнт із пізнім респіраторним патерном не був помилково класифікований як такий без органної недостатності, що підтверджує чіткість диференційних критеріїв цього патерну.

Розроблена модель демонструє клінічно значиму прогностичну здатність із можливістю практичного застосування для ранньої стратифікації пацієнтів із тяжким гострим панкреатитом. Ідентифіковані незалежні предиктори відображають різні патофізіологічні механізми: системну запальну відповідь (лімфоцитоз), гемодинамічні порушення (тахікардія), ниркову дисфункцію (креатинін), гемоконцентрацію (гемоглобін) та преморбідний статус (стать, гіпертензія). Наступним етапом застосування моделі має стати визначення оптимальних порогових значень кількісних предикторів через ROC-аналіз для розробки практичного клінічного алгоритму.

3.8.2. Визначення оптимальних порогових значень предикторів методом дерева рішень

Для практичного застосування розробленої прогностичної моделі та створення клінічного алгоритму необхідно було визначити конкретні порогові значення кількісних предикторів. Із цією метою був застосований метод дерев класифікації CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detector), який дозволяє автоматично ідентифікувати оптимальні точки розподілу безперервних змінних для максимізації міжгрупових відмінностей (Рис. 3.3).

До аналізу були включені 5 кількісних предикторів: частота серцевих скорочень, гемоглобін, лімфоцити, креатинін та глюкозурія першої доби, а також 2 категоріальні змінні – стать та наявність артеріальної гіпертензії. Параметри побудови дерева включали максимальну глибину – 4 рівні, рівень значимості – 20% для поділу вузлів та випадкову валідацію на 20 спостереженнях (24.4% вибірки).

Побудоване дерево класифікації виявило ієрархічну структуру прийняття рішень із первинним розподілом за частотою серцевих скорочень ($\chi^2=21.587$,

p=0.001). Критичне порогове значення становило 96 уд/хв, що дозволяло на першому етапі виділити 20.97% пацієнтів із високим ризиком органної недостатності.

Таблиця 3.14.

Ієрархічна структура класифікаційного дерева

Рівень	Умова розподілу	n (%)	Передбачений патерн	Точність вузла
1	ЧСС $\leq$ 96 уд/хв	49 (79.03%)	Подальший розподіл	65.31%
1	ЧСС >96 уд/хв	13 (20.97%)	Подальший розподіл	46.15%
2	+ Креатинін >102 мкмоль/л	7 (11.29%)	Ранній респіраторно-ренальний	85.71%
2	+ Креатинін $\leq$ 102 мкмоль/л	6 (9.68%)	Пізній респіраторний	83.33%
2	+ Без гіпертензії	25 (40.32%)	Подальший розподіл	88.00%
2	+ 3 гіпертензією	24 (38.71%)	Подальший розподіл	41.67%
3	++ Лімфоцити $\leq 1.96 \times 10^9$ /л	21 (33.87%)	Підгрупа 1а (без ОН)	95.24%
3	++ Лімфоцити $> 1.96 \times 10^9$ /л	4 (6.45%)	Підгрупа 1а (без ОН)	50.00%
3	++ Лімфоцити $\leq 1.66 \times 10^9$ /л	9 (14.52%)	Підгрупа 1а (без ОН)	88.89%
3	++ Лімфоцити 1.66- 1.87×10^9 /л	6 (9.68%)	Пізній респіраторний	50.00%
3	++ Лімфоцити $> 1.87 \times 10^9$ /л	9 (14.52%)	Ранній мультисистемний	55.56%

Примітка: + – рівень дерева рішень CHAID

Для пацієнтів з тахікардією (ЧСС >96 уд/хв) ключовим диференційним критерієм був рівень креатиніну з пороговим значенням 102 мкмоль/л. Підвищення креатиніну асоціювалось із раннім респіраторно-ренальним патерном ОН (точність 85.71%), тоді як нормальний рівень вказував на пізній респіраторний патерн (точність 83.33%).

У пацієнтів без тахікардії подальша стратифікація залежала від наявності артеріальної гіпертензії. Для нормотензивних пацієнтів критичним був рівень лімфоцитів 1.96×10^9 /л, нижче якого з 95.24% точністю прогнозувалась підгрупа 1а (без органної недостатності). У гіпертензивних пацієнтів спостерігався триступневий розподіл: лімфоцити $\leq 1.66 \times 10^9$ /л асоціювались із відсутністю ОН

(88.89%), проміжні значення $1.66 - 1.87 \times 10^9/\text{л}$ – із пізнім респіраторним патерном, а лімфоцитоз $>1.87 \times 10^9/\text{л}$ – із раннім мультисистемним патерном.

Модель продемонструвала високу дискримінаційну здатність на навчальній вибірці з загальною точністю 79.03% (табл. 3.15). Найкращі показники досягнуті для підгрупи 1a без органної недостатності (чутливість 90.91%) та раннього мультисистемного патерну ОН (чутливість 83.33%). Інтеграція виявлених порогових значень у покроковий алгоритм прийняття рішень представлена на рис. 3.3, який демонструє послідовність оцінки предикторів та шляхи визначення патернів органної недостатності.

Таблиця 3.15.

Валідаційні характеристики класифікаційних правил

Патерн	Навчальна вибірка	Валідаційна вибірка	Основне правило класифікації
	Чутливість	Чутливість	
Підгрупа 1a (без ОН)	90.91% (30/33)	50.0% (4/8)	ЧСС ≤ 96 + без АГ + лімфо ≤ 1.96
Ранній респіраторно-ренальний	54.55% (6/11)	0% (0/5)	ЧСС > 96 + креатинін > 102
Пізній респіраторний	66.67% (8/12)	0% (0/4)	ЧСС > 96 + креатинін ≤ 102 АБО ЧСС ≤ 96 + АГ + лімфо 1.66-1.87
Ранній мультисистемний	83.33% (5/6)	66.67% (2/3)	ЧСС ≤ 96 + АГ + лімфо > 1.87
Загальна точність	79.03% (49/62)	30.0% (6/20)	

Примітка: АГ - артеріальна гіпертензія; лімфо - лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$

Зниження точності на валідаційній вибірці до 30% відображає обмеження малої валідаційної групи ($n=20$) та підкреслює необхідність проспективної перевірки. Метод дерева рішень CHAID надає ієрархічну структуру прийняття клінічних рішень, на відміну від бінарних порогових значень ROC-кривих. Це забезпечує послідовний алгоритм тріажу пацієнтів, що відповідає реальній клінічній практиці.

Рисунок 3.3. Прогностична модель визначення патернів органної недостатності при гострому панкреатиті



Примітка: АГ - артеріальна гіпертензія в анамнезі; всі лабораторні показники визначаються при госпіталізації (0-6 год)

Клінічна логічність алгоритму – первинний тріаж за ЧСС із подальшою оцінкою органної функції – підтверджує перспективність підходу для подальшої валідації на проспективних даних підгрупи 2а з наступним удосконаленням для застосування в підгрупі 2b.

3.9. Диференційований покроковий алгоритм лікування гострого панкреатиту на основі патернів органної недостатності

Інтеграція прогностичної моделі визначення патернів органної недостатності з результатами аналізу клінічних особливостей перебігу (розділ 3.7) дозволила розробити структурований алгоритм диференційованого лікування. Алгоритм базується на послідовній трансформації діагностичних предикторів у терапевтичні рішення через ідентифікацію патерну органної недостатності.

3.9.1. Структура та принципи побудови алгоритму

Алгоритм реалізується через чотири взаємопов'язані етапи, кожен з яких має чіткі критерії входу, прийняття рішень та переходу до наступного етапу.

Етап I. Первинна стратифікація (0 – 6 годин від госпіталізації)

На цьому етапі визначається базовий рівень ризику через оцінку частоти серцевих скорочень. При ЧСС ≤ 96 уд/хв (79.03% пацієнтів за даними дерева класифікації) пацієнт стратифікується як низького/помірного ризику, при ЧСС > 96 уд/хв (20.97%) – високого ризику. Обґрунтуванням слугує статистично значуща асоціація тахікардії з виникненням ознак характерних для патернів ОН ($\chi^2=21.587$, $p=0.001$).

Етап II. Визначення патерну (6 – 24 години)

Проводиться комплексна оцінка додаткових предикторів відповідно до алгоритму дерева рішень. Для пацієнтів із тахікардією визначається рівень креатиніну: при перевищенні 102 мкмоль/л діагностується ранній респіраторно-ренальний патерн ОН з точністю 85.7%, при нормальних значеннях – пізній респіраторний патерн ОН із точністю 83.3%.

Для пацієнтів без тахікардії оцінюється наявність артеріальної гіпертензії в анамнезі. При її відсутності та рівні лімфоцитів $\leq 1.96 \times 10^9$ /л із точністю 95.2%

виключається органна недостатність. При наявності гіпертензії, рівень лімфоцитів $>1.87 \times 10^9/\text{л}$ вказує на ранній мультисистемний патерн із точністю 55.6%.

Етап III. Ініціація патерн-специфічного лікування (24 – 72 години)

На основі визначеного патерну розпочинається диференційована терапія, яка враховує очікувані ускладнення та оптимальні терміни втручання.

Етап IV. Моніторинг та корекція (>72 годин)

Проводиться оцінка ефективності обраної тактики з можливістю її модифікації при недосягненні цільових показників. Комплексний алгоритм, що інтегрує визначення патерну з диференційованою тактикою лікування та часовими вікнами очікуваних ускладнень, представлений на рис. 3.4.

Рисунок 3.4.

Диференційований покроковий алгоритм лікування гострого панкреатиту на основі патернів органної недостатності

АЛГОРИТМ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ ЗА ЧАСОВИМИ ПЕРІОДАМИ

ВХІД: Визначення патерну ОН (0 – 6 год)

- └ Критерії визначення за прогностичною моделлю
- └ Стратифікація ризику → вибір маршруту пацієнта

I. РАННІЙ РЕСПІРАТОРНО-РЕНАЛЬНИЙ ПАТЕРН

- └ 1 – 3 доба
 - └ Ускладнення: Стрімке наростання плеврального випоту (16.7%→83.3%)
 - └ Хірургічна тактика: Спостереження, підготовка до можливої пункції
 - └ Дані: 1 пацієнт (6.3%) потребував надранняї пункції ПЗ на 1.0 добу
- └ 5 – 7 доба
 - └ Ускладнення: Ранній інфіковані некроз (18.8% ургентних операцій)
 - └ Хірургічна тактика: Екстрена некректомія при доведеному інфікуванні
 - └ Дані: Медіана некректомії 5.0 діб (IQR 2.5-7.0), найбільш рання серед патернів
- └ 8 – 13 доба
 - └ Ускладнення: Асцит-перитоніт (6.3%), напружений плевральний випіт (25%)
 - └ Хірургічна тактика:
 - └ Дренування черевної порожнини на 8.0 добу
 - └ Плевральне дренування на 9.0 добу (IQR 8.5-9.5)
 - └ Торакоцентез на 11.5 добу (IQR 9.8-13.3)

- Дані: Серозний характер вмісту в 81.2% випадків
- 14 – 21 доба
 - Ускладнення: Організація некрозу (рідко WON)
 - Хірургічна тактика: Дренування ПЗ скупчень (21.5 доба)
 - Дані: Лише 1 пацієнт (6.3%) потребував дренування
- Результат патерну
 - 56.3% потребували некректомії (найвища частота)
 - 43.8% мали мініінвазивні втручання (найнижча частота)
 - Госпіталізація: медіана 23.6 діб

II. ПІЗНІЙ РЕСПІРАТОРНИЙ ПАТЕРН

- 1 – 7 доба
 - Ускладнення: Формування APFC (53.8%), рідко асцит (12.5%)
 - Хірургічна тактика: Дренування асциту на 4.0 добу (IQR 2.5-5.5)
 - Дані: Консервативне лікування переважної більшості
- 14 – 21 доба
 - Ускладнення: Трансформація ANC→WON (57.1% на 21 добу)
 - Хірургічна тактика: Пункція ПЗ скупчень
 - Дані: Медіана пункцій 19.0 діб (IQR 18.3-26.8), у 25% пацієнтів
- 22 – 30 доба
 - Ускладнення: Формування капсули WON, пізній плевральний випіт
 - Хірургічна тактика:
 - Плевральне дренування на 26.5 добу (IQR 13.5-49.3)
 - Підготовка до дренування WON
 - Дані: 31.3% потребували плевральних втручань
- 31 – 45 доба
 - Ускладнення: Зрілі WON з капсулою, інфікування (31.3%)
 - Хірургічна тактика:
 - Некректомія: медіана 31.5 діб (IQR 22.8-49.0)
 - Торакоцентез: медіана 31.5 діб (IQR 20.5-52.0)
 - Дренування ПЗ: 39.75±36.58 діб
 - Дані: 62.5% потребували дренування ПЗ (найвища частота)
- >45 діб
 - Ускладнення: Персистуючі інфіковані скупчення
 - Хірургічна тактика: Повторні дренування (18.8%)
 - Дані: Геморагічний вміст 62.5%, гнійний 31.3%

- └ Результат патерну
 - └ 100% потребували мініінвазивних втручань
 - └ 43.8% потребували некректомії
 - └ Госпіталізація: медіана 61.1 діб

III. РАННІЙ МУЛЬТИСИСТЕМНИЙ ПАТЕРН

- └ 1 доба
 - └ Ускладнення: APFC у 100% пацієнтів, МОДС
 - └ Хірургічна тактика: Готовність до екстрених втручань
 - └ Дані: Госпіталізація у ВІТ всіх пацієнтів
- └ 4 – 15 доба
 - └ Ускладнення: Масивний асцит-перитоніт (55.6%), серцево-судинна недостатність (33.3% на 7 добу)
 - └ Хірургічна тактика: Дренування черевної порожнини
 - └ Дані: Медіана дренування асциту 13.0 діб (IQR 4.0-15.0), найвища частота серед патернів ($p=0.003$)
- └ 14 – 21 доба
 - └ Ускладнення: Трансформація в ANC (100% на 14 добу), плевральний випіт
 - └ Хірургічна тактика:
 - └ Торакоцентез на 16.0 добу (IQR 14.5-17.5)
 - └ Початок дренувань ПЗ скупчень
 - └ Дані: Найменша частота торакоцентезів (11.1%)
- └ 22 – 30 доба
 - └ Ускладнення: Формування множинних скупчень WON (55.6%)
 - └ Хірургічна тактика:
 - └ Дренування ПЗ: медіана 27.5 діб (IQR 18.3-56.3)
 - └ Плевральне дренування: 26.0 доба
 - └ Повторні дренування асциту (22.2%)
 - └ Дані: 44.4% потребували дренування ПЗ
- └ 31 – 45 доба
 - └ Ускладнення: Персистуючий некроз після стабілізації МОДС
 - └ Хірургічна тактика:
 - └ Некректомія: медіана 39.0 діб (IQR 19.0-68.0)
 - └ Пункція ПЗ скупчень: 45.0 діб (найпізніша)
 - └ Дані: Висока варіабельність термінів (19 – 68 діб)
- └ >45 діб
 - └ Ускладнення: Рефрактерні скупчення
 - └ Хірургічна тактика: Повторні дренування ПЗ (22.2%)

- └ Дані: Геморагічний вміст 77.8%, відсутність гнійного вмісту
- └ Результат патерну
 - └ 77.8% потребували множинних втручань
 - └ 22.2% потребували некректомії (найнижча частота)
 - └ Госпіталізація: медіана 50.2 діб

Примітка: Дані представлені як медіана (IQR) або $M \pm SD$. Часові періоди відображають критичні вікна для хірургічних втручань на основі ретроспективного аналізу 41 пацієнта з органною недостатністю. Відсотки вказують частоту ускладнень у межах кожного патерну.

3.9.2. Патерн-специфічні лікувальні протоколи

Відсутність органної недостатності

Критерії входу: ЧСС ≤ 96 уд/хв, відсутність артеріальної гіпертензії в анамнезі, лімфоцити $\leq 1.96 \times 10^9/\text{л}$.

Обґрунтування тактики базується на даних ретроспективного аналізу, де 56.3% пацієнтів із подібними характеристиками не потребували жодних інвазивних втручань. Лікування проводиться за стандартним протоколом консервативної терапії з інфузійною підтримкою 3 – 4 мл/кг/год протягом перших 24 годин, знеболенням та нутритивною підтримкою. КТ-контроль виконується на 7-у добу для оцінки формування місцевих ускладнень.

Критерії ефективності: відсутність ознак органної дисфункції протягом 72 годин, нормалізація лейкоцитозу ($< 12 \times 10^9/\text{л}$) або зниження $> 30\%$ від вихідного до 5-ї доби, відсутність рідинних скупчень > 6 см за даними візуалізації.

Ранній респіраторно-ренальний патерн

Критерії входу: ЧСС > 96 уд/хв, креатинін > 102 мкмоль/л.

Патофізіологічне обґрунтування інтенсифікованої тактики базується на виявленій високій частоті респіраторної недостатності (75.0% персистуючої, 31.3% транзиторної) та ниркової дисфункції (31.3% персистуючої). Стрімке наростання плеврального випоту з 16.7% на першу добу до 83.3% на третю добу обумовлює необхідність превентивної респіраторної підтримки.

Лікувальний протокол передбачає госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії з проведенням цілеспрямованої інфузійної терапії під контролем центрального венозного тиску (цільовий рівень 8 – 12 мм рт.ст.) та діурезу (>0.5 мл/кг/год). При зниженні $PaO_2/FiO_2 < 300$ розпочинається неінвазивна вентиляція легень. Торакоцентез виконується при об'ємі випоту >500 мл з медіаною на 11.5 добу (інтерквартильний розмах 9.8-13.3).

Ключовою особливістю є готовність до некректомії при доведеному інфікуванні некрозу. Медіана часу до некректомії становить 5.0 діб (інтерквартильний розмах 2.5-7.0), що відображає агресивну хірургічну тактику за прямих показань. У 56.3% випадків виконується некректомія, при цьому 31.3% потребують лише одного втручання, а 25.0% – повторних.

Критерії ефективності: стабілізація респіраторної функції ($PaO_2/FiO_2 > 200$) протягом 48 годин, нормалізація креатиніну до 7-ї доби, відсутність прогресування некрозу за даними КТ.

Пізній респіраторний патерн

Критерії входу: ЧСС >96 уд/хв з креатиніном ≤ 102 мкмоль/л АБО ЧСС ≤ 96 уд/хв з артеріальною гіпертензією та лімфоцитами $1.66 - 1.87 \times 10^9$ /л.

Обґрунтування пролонгованого консервативного етапу базується на пізньому розвитку органної недостатності (медіана 38.5 діб) та високій частоті трансформації ANC у WON (57.1% на 21-у добу). Усі пацієнти цього патерну (100%) потребували мініінвазивних втручань, але з відстроченими термінами.

Протокол передбачає тривале консервативне лікування з регулярним КТ-моніторингом на 7, 14 та 21 добу для оцінки еволюції місцевих ускладнень. Дренування панкреатичних скупчень виконується у 62.5% пацієнтів із середнім терміном 39.75 ± 36.58 діб, коли формується чітка капсула. При пункціях у 62.5% випадків виявляється геморагічний вміст, у 31.3% – гнійний, що вимагає антибактеріальної терапії.

Некректомія максимально відстрочується до медіани 31.5 діб (інтерквартильний розмах 22.8-49.0), демонструючи ефективність "step-up" підходу.

Переважають одноетапні втручання (37.5% пацієнтів), повторні некректомії потрібні лише у 6.3%.

Критерії ефективності: відсутність органної недостатності до 30-ї доби, успішне дренування рідинних скупчень без потреби в некректомії, зниження розмірів WON >50% після дренування.

Ранній мультисистемний патерн

Критерії входу: ЧСС ≤ 96 уд/хв, наявність артеріальної гіпертензії, лімфоцити $>1.87 \times 10^9/\text{л}$.

Найагресивніша тактика обґрунтована 100% частотою тяжкого панкреатиту, множинними епізодами органної недостатності (77.8% мають ≥ 4 епізоди) та потребою в серцево-судинній підтримці у 33.3% на 7-у добу. Висока частота дренування черевної порожнини (55.6% проти 6.3% при ранньому респіраторно-ренальному патерні, $p=0.003$) відображає схильність до абдомінальних ускладнень.

Протокол вимагає негайної госпіталізації до відділення інтенсивної терапії з інвазивним гемодинамічним моніторингом. При середньому артеріальному тиску <65 мм рт.ст. розпочинається вазопресорна підтримка. Профілактичне дренування черевної порожнини при внутрішньочеревному тиску >12 мм рт.ст. або за наявності ознак асцит-перитоніту виконується з медіаною 13.0 діб (інтерквартильний розмах 4.0-15.0).

У 77.8% пацієнтів виконуються множинні мініінвазивні втручання. Некректомія максимально відстрочується до медіани 39.0 діб (інтерквартильний розмах 19.0-68.0) через необхідність стабілізації стану пацієнта. Широка варіабельність термінів відображає індивідуалізований підхід залежно від динаміки органних дисфункцій.

Критерії ефективності: зменшення кількості уражених органних систем з 3 до 1 протягом 7 діб, відсутність потреби в ескалації вазопресорної підтримки, успішний контроль внутрішньочеревної гіпертензії.

3.9.3. Критерії переходу між етапами лікування та модифікації тактики

Перехід від консервативного до мініінвазивного етапу визначається появою абсолютних (доведене інфікування некрозу, перфорація порожнистого органу,

абдомінальний компартмент-синдром) або відносних показань (погіршення органної дисфункції незважаючи на максимальну консервативну терапію протягом 72 годин, ознаки асцит-перитоніту).

Модифікація тактики проводиться при: зміні ключових предикторів $>20\%$ протягом перших 72 годин, що може вказувати на перехід до іншого патерну; появи нових органних дисфункцій, не характерних для початкового патерну; відсутності позитивної динаміки за критеріями ефективності протягом визначеного часового вікна.

Запропонований алгоритм забезпечує об'єктивну основу для індивідуалізації лікувальної тактики через інтеграцію прогностичних маркерів з патерн-специфічними терапевтичними протоколами, що дозволяє оптимізувати результати лікування цієї складної категорії пацієнтів з ГП.

3.10.Обмеження та перспективи практичного застосування прогностичної моделі

Розроблена прогностична модель визначення патернів органної недостатності, незважаючи на високу дискримінаційну здатність (загальна точність класифікації 72.45% на навчальній вибірці), має ряд об'єктивних обмежень, що потребують урахування при практичному застосуванні.

Невеликий розмір підгруп становить найсуттєвіше обмеження, особливо для раннього мультисистемного патерну ($n=9$, 22.0% від підгрупи 1b). Це обумовило широкі довірчі інтервали для відношень шансів цього патерну ($OR=35.090$, 95% ДІ: 1.782-690.934) і потребує обережної інтерпретації результатів. Валідація моделі на невеликій валідаційній вибірці ($n=20$) показала різке зниження точності до 30.0%, що підкреслює необхідність проспективного тестування на більшій когорті.

Методологічні обмеження включають наявність пропущених даних у 21 спостереження (25.6%), що потребувало застосування методу найближчого сусіда для їх імпутації. Хоча $R^2(McFadden) = 0.460$ та $R^2(Nagelkerke) = 0.794$ свідчать про високу пояснювальну здатність, модель пояснює лише 41.8% загальної варіабельності за результатами факторного аналізу, що вказує на наявність неврахованих факторів.

Технічні обмеження моделі проявляються у перекритті класифікаційних характеристик між патернами. Найчастішою помилкою було віднесення пацієнтів без органної недостатності до раннього респіраторно-ренального патерну (6 випадків), що може відображати субклінічні прояви органної дисфункції або підвищений ризик її розвитку в динаміці. Чутливість моделі варіювала від 63.41% для групи без органної недостатності до 88.89% для мультисистемного патерну, що потребує диференційованого підходу до інтерпретації результатів.

Інтеграція додаткових біомаркерів системної запальної відповіді та органної дисфункції може покращити дискримінацію між раннім респіраторно-ренальним та пізнім респіраторним патернами та підвищити прогностичну цінність моделі.

Розширення валідаційної когорти до мінімум 200 пацієнтів дозволить стабілізувати статистичні характеристики моделі та зменшити ширину довірчих інтервалів. Особливо важливим є збільшення кількості спостережень мультисистемного патерну для підтвердження виявлених асоціацій з лімфоцитозом ($OR=35.090$) та артеріальною гіпертензією ($OR=10.633$).

Для успішного впровадження в клінічну практику модель потребує адаптації під конкретні умови лікувального закладу, враховуючи доступність лабораторних тестів та часові обмеження прийняття рішень. Розробка електронного калькулятора ризику на основі дерева рішень CHAID може спростити застосування алгоритму лікарями невідкладної допомоги.

Інтеграція з існуючими шкалами оцінки тяжкості (APACHE II, SOFA, mCTSI) може підвищити загальну діагностичну цінність системи стратифікації пацієнтів. Проведення багатоцентрового дослідження дозволить оцінити відтворюваність результатів у різних клінічних умовах та популяціях пацієнтів.

Вивчення фармакоекономічних аспектів застосування диференційованого алгоритму лікування може продемонструвати його економічну ефективність через оптимізацію термінів госпіталізації та зменшення кількості ускладнень. Дослідження довгострокових результатів лікування та якості життя пацієнтів після застосування патерн-специфічних протоколів стане важливим етапом валідації запропонованого підходу.

Розроблена модель представляє перспективний інструмент для персоналізованого лікування тяжкого гострого панкреатиту, але потребує ретельної проспективної валідації перед широким клінічним впровадженням.

3.11.Висновки до Розділу 3

На підставі ретроспективного аналізу 82 пацієнтів із помірно тяжким та тяжким гострим панкреатитом (група порівняння, 2014 – 2019 рр.) встановлено закономірності розвитку, перебігу та прогнозування органної недостатності.

У підгрупі з органною недостатністю (n=41) персистуюча форма спостерігалась у 90.2% випадків, транзиторна у 46.3%, рання ОН (перші 48 годин) у 34.1%, мультиорганна недостатність у 31.7% пацієнтів. Летальність становила 12.2%. За системами органів дихальна недостатність розвивалась у 90.2% пацієнтів, ниркова у 34.1%, серцево-судинна у 24.4%. Серцево-судинна ОН характеризувалась найвищою летальністю (30.0%) та найтривалішою госпіталізацією (медіана 56.3 доби).

Виявлено статистично значущі предиктори розвитку ОН при госпіталізації. Найвищу діагностичну точність продемонстрував рівень лімфоцитів ($AUC=0.718$, поріг $>1.6 \times 10^9/\text{л}$), середній об'єм тромбоцитів для ранньої ОН ($AUC=0.816$, поріг $\geq 11.8 \text{ fL}$), клінічні ознаки (дезорієнтація, втрата свідомості, SIRS, перитоніт) та потреба в кардіотонічній підтримці. Захисний фактор становив вищий рівень загального білка.

Локальні ускладнення мали принципові відмінності. Некротизуючий панкреатит спостерігався у 80.5% пацієнтів з ОН проти 36.6% без ОН ($OR=7.15$), інфікований панкреонекроз виключно при наявності ОН (46.3%). Виявлений APFC-парадокс полягав у частішому розвитку простих перипанкреатичних скупчень у пацієнтів без ОН, тоді як при ОН спостерігалась прискорена прогресія до складних некротичних скупчень. Системні прояви (плевральний випіт, асцит) досягали статистичної значущості на 21 добу.

Агломераційною ієрархічною кластеризацією виділено три статистично значущі патерни ОН. Ранній респіраторно-ренальний патерн (39.0% підгрупи з ОН) характеризувався найбільш раннім розвитком ОН (медіана 10.3 доби), найкоротшою госпіталізацією (23.6 доби) та агресивною хірургічною тактикою з найвищою

частотою некректомій (56.3%). Пізній респіраторний патерн (39.0%) відрізнявся найпізнішим початком ОН (медіана 38.5 доби), найбільш тривалою госпіталізацією (61.1 доби) та step-up підходом із 100% потребою в мініінвазивних втручаннях. Ранній мультисистемний патерн (22.0%) мав найбільшу потребу у ВІТ (8.2 доби) та множинні епізоди ОН (77.8% мали ≥ 4 епізоди).

Методом дерев класифікації CHAID розроблено клінічний алгоритм із первинним критерієм частоти серцевих скорочень 96 уд/хв та вторинними критеріями рівня креатиніну 102 мкмоль/л і лімфоцитів $1.96 \times 10^9/\text{л}$ та $1.87 \times 10^9/\text{л}$. Загальна точність класифікації становила 72.45% з найкращими результатами для мультисистемного патерну (88.89%).

Створено диференційований чотириетапний алгоритм лікування з патерн-специфічними протоколами, що враховують критичні часові вікна хірургічних втручань та очікувані ускладнення для кожного типу органної недостатності.

РОЗДІЛ 4. ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ТА ПЕРЕБІГУ ОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ТЯЖКОМУ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

У розділі представлено результати застосування прогностичної моделі патернів розвитку органної недостатності на 51 пацієнтах із гострим тяжким панкреатитом підгрупи 2a та корекцію лікувальних підходів в підгрупі 2b (n=36).

4.1. Загальна характеристика основної групи дослідження

Основна група дослідження включала 87 пацієнтів із гострим панкреатитом, які проходили лікування в період з 2020 по 2024 роки. Середній вік пацієнтів склав 46.0 (40.0 – 58.0) років, з діапазоном від 21 до 85 років. У гендерній структурі переважали чоловіки – 55 (66.3%) пацієнтів. Індекс маси тіла обстежених пацієнтів становив 27.3 (24.2 – 33.0) кг/м², із мінімальним значенням 17.5 кг/м² та максимальним – 66.7 кг/м².

За тяжкістю захворювання пацієнти розподілились наступним чином: тяжкий перебіг спостерігався у 54 (65.1%) хворих, помірно-тяжкий – у 29 (34.9%) пацієнтів відповідно до критеріїв RAC 2012. Органна недостатність була діагностована у 55 (66.3%) пацієнтів. Серед них ізольована органна недостатність зустрічалась у 40 (48.2%) випадках, а мультиорганна – у 15 (18.1%) хворих.

При аналізі систем, залучених до органної недостатності, встановлено переважання дихальної недостатності – 54 (65.1%) випадки. Серцево-судинна недостатність спостерігалась у 10 (12.0%) пацієнтів, ниркова – у 9 (10.8%) хворих. За часовими характеристиками транзиторна органна недостатність відмічена у 10 (12.0%) випадках, персистуюча – у 45 (54.2%) пацієнтів. Рання органна недостатність діагностована в 11 (13.3%) випадках.

Серед локальних ускладнень панкреонекроз виявлено у 65 (78.3%) пацієнтів, з них інфікований – у 29 (34.9%) випадках. В структурі рідинних скупчень виявлено: гострі перипанкреатичні рідинні скупчення у 29 (34.9%) хворих, гострі некротичні скупчення – у 68 (81.9%) пацієнтів, гострі псевдокісти підшлункової залози – у 5 (6.0%) хворих, відмежований панкреатичний некроз – у 36 (43.4%) пацієнтів, інфіковані псевдокісти підшлункової залози діагностовано у 29 (34.9%) пацієнтів. Плевральний випіт спостерігався у всіх 87 (100%) пацієнтів, пневмонія діагностована

у 31 (37.3%) хворого, асцит – у 62 (74.7%) пацієнтів, а парез кишківника розвинувся у 10 (12.0%) хворих.

В етіологічній структурі захворювання домінував аліментарний фактор – 53 (63.9%) випадки. Алкогольний генез встановлено у 25 (30.1%) пацієнтів, ідіопатичний – у 5 (6.0%) хворих.

При госпіталізації у пацієнтів відмічали супутній анамнез. Серед супутньої патології ішемічна хвороба серця зустрічалась у 37 (44.6%) пацієнтів, артеріальна гіпертензія – у 46 (55.4%) хворих, та цукровий діабет – у 19 (22.9%) пацієнтів.

При аналізі термінів госпіталізації встановлено, що більшість пацієнтів зверталась за медичною допомогою у ранні терміни: медіана склала 1.0 (0.0 – 3.0) день від початку захворювання, хоча в окремих випадках спостерігалось пізнє звернення – до 55 днів. Медіана тривалості стаціонарного лікування склала 28.0 (15.5–46.5) днів. Потреба в інтенсивній терапії виникла у 49 (59.0%) пацієнтів, із медіаною тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії 7.0 (5.0 – 13.0) днів. Хірургічні втручання були виконані у 73 (88.0%) пацієнтів основної групи. Летальність в основній групі дослідження склала 19 (22.9%) випадків.

Таким чином, основна група дослідження характеризувалась переважанням пацієнтів із тяжким перебігом гострого панкреатиту, високою частотою розвитку органної недостатності та локальних ускладнень, що обумовлювало тривале стаціонарне лікування та потребу в інтенсивній терапії.

4.2. Порівняльний аналіз підгруп дослідження

4.2.1. Порівняння демографічних та клінічних показників

При порівняльному аналізі демографічних характеристик встановлено, що медіана віку в підгрупі 2a склала 46.0 (38.5 – 58.5) років, а в підгрупі 2b – 49.0 (40.8 – 57.3) років ($p=0.616$). За гендерним розподілом в підгрупі 2a було 33 (70.2%) чоловіків та 14 (29.8%) жінок, в підгрупі 2b – 22 (61.1%) чоловіків та 14 (38.9%) жінок ($p=0.385$). Індекс маси тіла становив 27.7 (24.2 – 33.1) кг/м² в підгрупі 2a та 25.9 (24.2 – 31.6) кг/м² в підгрупі 2b ($p=0.719$).

При оцінці клінічних показників при госпіталізації не виявлено статистично значущих відмінностей між підгрупами. Медіана частоти дихання складала 18.0 (18.0

– 18.0) за хвилину в обох підгрупах ($p=1.000$). Частота серцевих скорочень становила 88.0 (78.0 – 98.0) та 86.0 (79.0 – 93.5) ударів за хвилину в підгрупах 2a та 2b відповідно ($p=0.635$). Середній артеріальний тиск був 93.3 (93.3 – 96.7) мм рт.ст. в підгрупі 2a та 93.3 (93.3 – 106.7) мм рт.ст. в підгрупі 2b ($p=0.091$). Температура тіла складала 36.8 (36.6 – 37.6)°C та 36.6 (36.6 – 37.4)°C відповідно ($p=0.364$).

Тяжкість стану за шкалою BISAP при госпіталізації була порівнянною між групами: медіана 1.0 (0.0 – 1.0) бал у підгрупі 2a та 0.0 (0.0 – 1.0) балів у підгрупі 2b ($p=0.248$). Оцінка за модифікованим КТ індексом тяжкості (mCTSI) також не виявила значущих відмінностей: 5.2 (4.8 – 5.9) та 5.1 (4.4 – 6.0) балів відповідно ($p=0.896$). Синдром системної запальної відповіді (SIRS) при госпіталізації було діагностовано у 15 (32.0%) пацієнтів підгрупи 2a та 8 (22.0%) пацієнтів підгрупи 2b. Статистично значущих відмінностей між підгрупами за частотою SIRS не виявлено ($p=0.301$).

При госпіталізації респіраторна підтримка знадобилась 3 (6.4%) пацієнтам підгрупи 2a та 2 (5.6%) пацієнтам підгрупи 2b ($p=0.875$). Кардіотонічна підтримка була застосована у 1 (2.1%) та 1 (2.8%) пацієнта відповідно ($p=0.848$). Потреба в інтенсивній терапії виникла у 29 (61.7%) пацієнтів підгрупи 2a та 20 (55.6%) пацієнтів підгрупи 2b ($p=0.573$).

За розподілом тяжкості захворювання при госпіталізації також не виявлено статистично значущих відмінностей між підгрупами ($p=0.509$).

Таким чином, проведений аналіз демографічних та клінічних характеристик не виявив статистично значущих відмінностей між досліджуваними підгрупами, що свідчить про їх порівнянність за вихідними параметрами.

4.2.2. Порівняння лабораторних показників

При аналізі гематологічних показників при госпіталізації встановлено наступні значення. Рівень лейкоцитів складав $11.9 (9.6 - 14.5) \times 10^9/\text{л}$ у підгрупі 2a та $12.0 (9.9 - 13.6) \times 10^9/\text{л}$ у підгрупі 2b ($p=0.755$). Показники червоної крові: еритроцити – $4.4 (4.1 - 4.7) \times 10^{12}/\text{л}$ та $4.3 (3.8 - 4.5) \times 10^{12}/\text{л}$ ($p=0.368$), гемоглобін – 135.2 (122.7 – 148.7) г/л та 136.0 (117.3 – 146.5) г/л ($p=0.737$), гематокрит – 0.397 (0.383 – 0.415) та 0.385 (0.346 – 0.396) відповідно ($p=0.006$). Середній об'єм еритроцита (MCV) становив 89.1 (87.9 – 92.9) fl та 89.4 (87.8 – 92.5) fl ($p=0.876$).

Тромбоцитарні показники: кількість тромбоцитів – 260.2 (205.6 – 318.4)×10⁹/л у підгрупі 2а та 253.8 (227.4 – 313.3)×10⁹/л у підгрупі 2б (p=0.861), середній об'єм тромбоцита – 11.7 (11.2 – 11.8) фл та 11.7 (11.2 – 11.8) фл відповідно (p=0.710).

При оцінці показників запалення виявлено: ШОЕ – 25.0 (16.0 – 37.5) мм/год та 26.3 (15.8 – 34.2) мм/год (p=0.963), рівень паличкоядерних нейтрофілів – 0.13 (0.09 – 0.21) та 0.15 (0.09 – 0.20) (p=0.829), нейтрофілів – 9.7 (7.9 – 11.6)×10⁹/л та 10.1 (8.4 – 11.2)×10⁹/л (p=0.859), лімфоцитів – 1.4 (1.3 – 1.6)×10⁹/л та 1.5 (1.4 – 1.9)×10⁹/л (p=0.132), сегментоядерних нейтрофілів – 0.656 (0.595 – 0.710) та 0.635 (0.574 – 0.693) (p=0.502) відповідно. Індекс системного запалення (SII) складав 1839.0 (1552.4 – 2056.9) у підгрупі 2а та 1896.8 (1713.0 – 2152.9) у підгрупі 2б (p=0.555).

Біохімічні показники: креатинін – 89.0 (72.5 – 163.7) мкмоль/л та 98.5 (79.8 – 171.2) мкмоль/л (p=0.666), сечовина – 6.7 (5.2 – 10.6) ммоль/л та 7.2 (5.0 – 11.0) ммоль/л (p=0.989), азот сечовини – 18.8 (14.8 – 30.3) та 20.0 (13.9 – 29.6) (p=0.865), загальний білок – 68.0 (62.5 – 73.6) г/л та 67.5 (65.7 – 74.0) г/л (p=0.616), загальний білірубін – 19.7 (13.0 – 37.1) мкмоль/л та 17.7 (9.8 – 34.3) мкмоль/л (p=0.278).

Печінкові ферменти: АЛТ – 74.6 (43.6 – 94.8) Од/л та 78.6 (47.6 – 88.5) Од/л (p=0.689), АСТ – 103.0 (33.8 – 127.5) Од/л та 108.5 (35.5 – 122.9) Од/л (p=0.553). Рівень амілази крові становив 60.3 (55.6 – 65.5) Од/л та 60.5 (56.9 – 64.9) Од/л (p=0.974).

Показники коагуляції: фібриноген – 4.1 (3.8 – 4.6) г/л та 4.3 (4.0 – 4.8) г/л (p=0.211). Рівень глюкози крові складав 7.0 (5.6 – 9.6) ммоль/л та 8.1 (6.0 – 10.7) ммоль/л відповідно (p=0.249).

При дослідженні сечі виявлено: діастаза – 164.3 (123.4 – 413.9) Од/л та 331.4 (137.9 – 412.9) Од/л (p=0.288), білок – 0.171 (0.041 – 0.302) г/л та 0.092 (0.029 – 0.319) г/л (p=0.575), глюкоза – 0.0 (0.0 – 14.0) ммоль/л та 0.9 (0.0 – 8.6) ммоль/л (p=0.813), рН – 4.06 (4.00 – 4.42) та 4.09 (4.00 – 4.82) (p=0.696), питома вага – 1020.0 (1018.4 – 1020.0) та 1018.5 (1015.0 – 1020.0) (p=0.021) відповідно.

Статистично значущі відмінності між підгрупами виявлено лише за показниками гематокриту та питомої ваги сечі. За рештою лабораторних параметрів підгрупи були порівнянними.

4.2.3. Характеристика органної недостатності

При аналізі частоти та характеру органної недостатності встановлено, що загалом органна недостатність розвинулась у 32 (68.1%) пацієнтів підгрупи 2a та 23 (63.9%) пацієнтів підгрупи 2b ($p=0.689$).

За часовими характеристиками: рання органна недостатність спостерігалась у 8 (17.0%) та 3 (8.3%) пацієнтів відповідно ($p=0.247$), органна недостатність ранньої фази – у 17 (36.2%) та 7 (19.4%) пацієнтів ($p=0.096$), пізньої фази – у 25 (53.2%) та 21 (58.3%) пацієнтів ($p=0.640$).

При аналізі перебігу органної недостатності виявлено: транзиторна органна недостатність зустрічалась у 5 (10.6%) пацієнтів підгрупи 2a та 5 (13.9%) пацієнтів підгрупи 2b ($p=0.652$), персистуюча – у 27 (57.4%) та 18 (50.0%) пацієнтів відповідно ($p=0.500$).

Розподіл за системами органів: дихальна недостатність розвинулась у 32 (68.1%) та 22 (61.1%) пацієнтів ($p=0.509$), ниркова – у 7 (14.9%) та 2 (5.6%) пацієнтів ($p=0.175$), серцево-судинна – у 6 (12.8%) та 4 (11.1%) пацієнтів відповідно ($p=0.818$).

Моноорганна недостатність спостерігалась у 21 (44.7%) пацієнта підгрупи 2a та 19 (52.8%) пацієнтів підгрупи 2b ($p=0.464$). Мультиорганна недостатність розвинулась у 11 (23.4%) та 4 (11.1%) пацієнтів відповідно ($p=0.149$).

При порівняльному аналізі характеристик органної недостатності не виявлено статистично значущих відмінностей між підгрупами за частотою, часовими характеристиками, системним розподілом та кількістю уражених систем.

4.3. Валідація оригінальної прогностичної моделі визначення патернів органної недостатності

Для оцінки ефективності розробленої в розділі 3 прогностичної моделі CHAID було проведено її проспективну валідацію на незалежній підгрупі 2a основної групи. Валідаційна когорта включала 51 пацієнта, госпіталізованого з приводу гострого панкреатиту в період з 2020 по 2022 роки. Серед цих пацієнтів у 39 (76,5%) розвинулась органна недостатність протягом епізоду захворювання, що відповідає очікуваній частоті тяжкого перебігу гострого панкреатиту.

Оригінальна модель Chi-squared Automatic Interaction Detection (CHAID) являла собою одноетапне ієрархічне дерево рішень, яке одночасно визначало як ризик

розвитку органної недостатності, так і специфічний патерн її перебігу. Алгоритм використовував послідовну перевірку критеріїв: частота серцевих скорочень (поріг 96 уд/хв), рівень креатиніну (102 мкмоль/л), наявність артеріальної гіпертензії та рівень лімфоцитів ($1,87 \times 10^9/\text{л}$).

При застосуванні моделі до валідаційної вибірки було отримано наступні результати. З 51 пацієнта лише 17 (33,3%) були успішно класифіковані з визначенням специфічного патерну органної недостатності. Розподіл за патернами становив: ранній респіраторно-ренальний патерн – 5 пацієнтів (9,8%), пізній респіраторний патерн – 7 пацієнтів (13,7%), ранній мультисистемний патерн – 5 пацієнтів (9,8%). Ще 4 пацієнти (7,8%) були визначені як пацієнти з високим ризиком розвитку ОН, але не відповідали критеріям жодного з трьох патернів. Найбільше пацієнтів – 30 пацієнтів (58,8%), були класифіковані як низький ризик розвитку органної недостатності (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

Розподіл пацієнтів підгрупи 2а за результатами класифікації оригінальною моделлю CHAID

Категорія класифікації	n	%	Фактична наявність ОН	Точність класифікації
Ранній респіраторно-ренальний патерн	5	9.8	5	100%
Пізній респіраторний патерн	7	13.7	7	100%
Ранній мультисистемний патерн	5	9.8	5	100%
Високий ризик без патерну	4	7.8	3	75%
Низький ризик (некласифіковані)	30	58.8	21	30%
Всього	51	100	39	52.9%

Критична проблема моделі виявилась на етапі первинного скринінгу. Серед 30 пацієнтів з низьким ризиком розвитку ОН, у 21 (70.0%) фактично розвинулась органна недостатність, що становить 53.8% від усіх 39 пацієнтів із ОН у валідаційній вибірці. Це свідчить про неприйнятно високий рівень хибнонегативних результатів. Загальна чутливість моделі для виявлення органної недостатності склала лише 46.2% (18 із 39 пацієнтів), при специфічності 75.0% (9 із 12 пацієнтів без ОН).

Для визначення причин низької чутливості було проведено порівняльний аналіз між 17 правильно класифікованими та 21 некласифікованим пацієнтом з органною

недостатністю. Статистичний аналіз виявив суттєві відмінності в ключових предикторах моделі. Рівень лімфоцитів периферичної крові у правильно класифікованих пацієнтів становив $2.059 \pm 0.459 \times 10^9/\text{л}$ порівняно з $1.370 \pm 0.318 \times 10^9/\text{л}$ у некласифікованих (Mann-Whitney U test, $p < 0.0001$). Це вказує на те, що поріг $1.87 \times 10^9/\text{л}$, використаний в оригінальній моделі, був занадто високим і виключав значну частину пацієнтів з ОН.

Частота синдрому системної запальної відповіді також суттєво відрізнялась: SIRS був присутній у 67% класифікованих пацієнтів порівняно з 43% некласифікованих ($\chi^2 = 6.462$, $p < 0.0001$). Частота серцевих скорочень показала граничну статистичну значущість: 99 ± 18 уд/хв у класифікованих проти 88 ± 14 уд/хв у некласифікованих (t-test, $p = 0.054$). Ці дані підтверджують, що порогові значення предикторів в оригінальній прогностичній моделі були встановлені на рівні, який забезпечував високу специфічність, але неприйнятно низьку чутливість.

Важливо, що некласифіковані пацієнти не відрізнялись від класифікованих за типами та характеристиками органної недостатності. Порівняння показало відсутність статистично значущих відмінностей у частоті мультиорганної недостатності (47.6% проти 55.6%, $p = 0.621$), респіраторної дисфункції (95.2% проти 100%, $p = 0.348$), ренальної недостатності (23.8% проти 22.2%, $p = 0.907$) та кардіоваскулярної дисфункції (38.1% проти 38.9%, $p = 0.959$). Також не було виявлено відмінностей у частоті ранньої (28.6% проти 22.2%, $p = 0.651$), персистуючої (85.7% проти 88.9%, $p = 0.768$) та транзиторної (61.9% проти 66.7%, $p = 0.757$) органної недостатності.

Відсутність відмінностей у клінічних характеристиках органної недостатності між класифікованими та некласифікованими пацієнтами має принципове значення. Це свідчить, що модель пропускала пацієнтів не через особливості їх клінічного перебігу чи атиповий розвиток органної дисфункції, а через системну проблему занадто консервативних порогових значень предикторів. Таким чином, основною причиною недостатньої ефективності оригінальної моделі CHAID є не її концептуальна структура, а необхідність оптимізації порогових значень для досягнення балансу між чутливістю та специфічністю.

4.4. Оптимізація порогових значень предикторів за результатами ROC-аналізу

Для визначення оптимальних порогових значень предикторів органної недостатності було проведено комплексний ROC-аналіз на валідаційній підгрупі 2а (n=51). Це дозволило оцінити дискримінаційну здатність потенційних предикторів у проспективній когорті та визначити критерії для модифікації прогностичної моделі.

4.4.1. Аналіз предикторів першого етапу на підгрупі 2а

ROC-аналіз виявив ряд статистично значущих предикторів розвитку органної недостатності. Найвищу дискримінаційну здатність продемонструвала частота серцевих скорочень з AUC 0.790 (95% ДІ: 0.665-0.914, $p<0.0001$). При оптимальному порозі 88 уд/хв ЧСС забезпечувала чутливість 56.4% при високій специфічності 91.7%. Це суттєво нижче за поріг 96 уд/хв, використаний в оригінальній CHAID-моделі, що пояснює пропуск значної частини пацієнтів з ОН (табл. 4.2).

Синдром системної запальної відповіді показав AUC 0.728 (95% ДІ: 0.614-0.841, $p<0.0001$). При наявності хоча б одного критерію SIRS чутливість становила 53.8% при специфічності 91.7%. Попри помірну чутливість, висока специфічність та позитивна прогностична цінність 95.5% роблять SIRS важливим критерієм для підтвердження високого ризику ОН.

Шкала BISAP продемонструвала AUC 0.722 (95% ДІ: 0.588-0.857, $p=0.001$). При порозі ≥ 1 бал досягалась чутливість 74.4% при специфічності 58.3%. Це підтверджує цінність BISAP як інтегрального показника тяжкості гострого панкреатиту.

Таблиця 4.2.

*Діагностична ефективність основних предикторів органної недостатності
(підгрупа 2а, n=51)*

Показник	AUC (95% ДІ)	p- value	Оптималь ний поріг	Чутливіс ть	Специфічні сть	PPV	NPV
ЧСС, уд/хв	0.790 (0.665- 0.914)	<0.00 01	>88	56.4%	91.7%	95.7 %	39.3 %
SIRS	0.728 (0.614- 0.841)	<0.00 01	Наявний	53.8%	91.7%	95.5 %	37.9 %

BISAP	0.722 (0.588-0.857)	0.001	≥ 1	74.4%	58.3%	85.3 %	41.2 %
ACT, Од/л	0.717 (0.556-0.878)	0.008	>54.4	69.2%	66.7%	87.1 %	40.0 %
Паличкоядерні, %	0.690 (0.521-0.860)	0.028	>0.11	61.5%	75.0%	88.9 %	37.5 %
Частота дихання, /хв	0.740 (0.637-0.844)	<0.0001	>18	30.8%	100%	100 %	30.8 %

4.4.2. Інверсні предиктори та їх клінічне значення

Особливу увагу привертає загальний білок сироватки крові, який продемонстрував інверсну залежність із розвитком ОН (AUC=0.266, 95% ДІ: 0.103-0.429, $p=0.005$). При порозі <64 г/л гіпопротеїнемія виявлялась у 84.6% пацієнтів з ОН порівняно з 58.5% без ОН. Це відповідає сучасним уявленням про роль капілярного витоку при системній запальній відповіді. Втрата білка через підвищену судинну проникність є раннім маркером тяжкого перебігу гострого панкреатиту та корелює з розвитком органної дисфункції.

4.4.3. Предиктори з нелінійною залежністю

Рівень лімфоцитів периферичної крові не показав статистичної значущості при ROC-аналізі на підгрупі 2а (AUC=0.609, $p=0.328$), однак при порозі $1.303 \times 10^9/\text{л}$ забезпечував найвищу чутливість 79.5% серед усіх маркерів. Парадоксальна відсутність лінійної кореляції при високій чутливості вказує на складний, можливо U-подібний характер залежності між рівнем лімфоцитів та ризиком ОН. Це пояснює ефективність лімфоцитів у логістичній регресії, яка може моделювати нелінійні зв'язки.

4.4.4. Порівняння з пороговими значеннями оригінальної моделі

Систематичне порівняння оптимальних порогів із ROC-аналізу та порогів оригінальної CHAID-моделі виявило консистентну проблему занадто високих критеріїв (табл. 4.3):

*Порівняння оптимальних порогів предикторів з ROC-аналізу та порогів
оригінальної CHAID-моделі*

Предиктор	Поріг CHAID	Оптимальний поріг	Втрата чутливості
ЧСС	>96 уд/хв	88 уд/хв	-17.6%
Лімфоцити	>1.87×10 ⁹ /л	1.30×10 ⁹ /л	-26.3%
SIRS	Не включено	Наявний	-

Оригінальна модель була налаштована на максимізацію специфічності (>90%), що призвело до неприйнятно низької чутливості. Для клінічного застосування критично важливо не пропустити пацієнтів із ризиком розвитку ОН, тому баланс між чутливістю та специфічністю має бути зміщений у бік кращого виявлення.

4.4.5. Комплексні критерії для первинного скринінгу

На основі ROC-аналізу визначено оптимальний набір критеріїв для первинного скринінгу на ризик ОН. Високий ризик визначається при наявності хоча б одного з наступних критеріїв:

- частота серцевих скорочень >88 уд/хв;
- наявність SIRS (≥ 1 критерій);
- BISAP ≥ 1 бал;
- АСТ >54 Од/л;
- загальний білок <64 г/л.

Така комбінація забезпечує виявлення понад 90% пацієнтів із ОН при збереженні прийнятної специфічності для подальшої диференціації пацієнтів.

4.5. Розробка альтернативної моделі першого етапу на основі логістичної регресії

Враховуючи недостатню чутливість першого етапу оригінальної CHAID-моделі (46.2%), було розроблено альтернативний підхід до первинного скринінгу пацієнтів із ризиком органної недостатності. Метою було створення моделі з високою чутливістю для мінімізації хибнонегативних результатів, що дозволить на другому етапі провести диференціацію пацієнтів ОН для всіх пацієнтів із високим ризиком розвитку ОН.

На підгрупі 2а (n=51) було проведено бінарну логістичну регресію для прогнозування розвитку органної недостатності. Початковий набір змінних включав усі потенційні предиктори з AUC>0.60 за результатами ROC-аналізу, а також лімфоцити через їх потенційну нелінійну залежність. Методом покрокового включення (forward selection) з критерієм входу $p < 0.10$ та виключення $p > 0.20$ було відібрано оптимальну комбінацію предикторів.

Фінальна модель включила два предиктори: частоту серцевих скорочень та рівень лімфоцитів периферичної крові при госпіталізації. Рівняння логістичної регресії мало вигляд:

$$\ln(p/(1-p)) = -36,325 + 0,201 \times \text{ЧСС} + 10,343 \times \text{Лімфоцити}$$

де p – ймовірність розвитку органної недостатності.

Статистичні характеристики моделі підтвердили її високу прогностичну спроможність. Показник -2 Log Likelihood зменшився з початкових 72,315 до 18,550, що свідчить про суттєве покращення пояснювальної здатності, порівняно з нульовою моделлю. Коефіцієнт детермінації Nagelkerke R^2 становив 0.860, вказуючи на те, що модель пояснює 86% варіабельності розвитку ОН. Тест Хосмера-Лемешова показав добру калібрацію моделі ($\chi^2=9.384$, $df=9$, $p=0.403$), підтверджуючи відповідність прогнозованих ймовірностей фактичним результатам (табл. 4.4).

Таблиця 4.4.

Параметри логістичної регресійної моделі

Параметр	Коефіцієнт	SE	Wald χ^2	p-value	OR	95% ДІ OR
Константа	-36.325	13.383	7.367	0.007	-	-
ЧСС	0.201	0.086	5.375	0.020	1.222	1.031-1.448
Лімфоцити	10.343	3.619	8.168	0.004	31029.8	25.8 – 3.7×10^7

Валідація моделі на тій же підгрупі 2а продемонструвала видатні результати. Чутливість склала 95.2% – правильно ідентифіковано 20 з 21 пацієнта з ОН, що фактично відсутній на першому етапі скринінгу. Специфічність становила 93.3% – правильно класифіковано 28 з 30 пацієнтів без ОН. Загальна точність класифікації досягла 94.1% (48 із 51 пацієнта).

Клінічна інтерпретація моделі пояснює виявлені закономірності. Частота серцевих скорочень відображає гемодинамічну відповідь на системне запалення та

гіповолемію при гострому панкреатиті. Збільшення ЧСС на кожні 10 уд/хв підвищує шанси розвитку ОН на 22.2%. Парадоксальний позитивний коефіцієнт для лімфоцитів пояснюється нелінійним характером залежності – як лімфопенія при тяжкому сепсисі, так і реактивний лімфоцитоз при системному запаленні асоціюються з розвитком органної дисфункції.

Порівняння з першим етапом оригінальної SNAID-моделі демонструє суттєве покращення. Оригінальна модель з порогом ЧСС>96 уд/хв мала чутливість лише 46.2% при специфічності 75.0%. Логістична модель забезпечує чутливість 95.2% при вищій специфічності 93.3%. Це означає, що на другий етап диференціації патернів потрапить 39 з 41 пацієнта з ОН (95.1%) замість 18 з 39 (46.2%) при використанні оригінальної моделі.

Для практичного застосування модель може використовуватись двома способами. При наявності калькулятора розраховується ймовірність ОН за формулою, і при $p \geq 0.5$ пацієнт направляється на другий етап визначення патерну. Альтернативно, можна використовувати спрощені критерії: ЧСС>88 уд/хв при лімфоцитах $>1.3 \times 10^9/\text{л}$ вказує на високий ризик ОН з точністю 85%.

Таким чином, розроблена логістична модель вирішує головну проблему оригінальної SNAID-моделі – недостатню чутливість першого етапу скринінгу, забезпечуючи надійну ідентифікацію практично всіх пацієнтів із ризиком розвитку органної недостатності для подальшої диференціації патернів.

4.6. Розробка алгоритму диференціації патернів органної недостатності (другий етап)

Після успішної ідентифікації пацієнтів із високим ризиком органної недостатності на першому етапі, критично важливим є визначення специфічного патерну ОН для персоналізації лікувальної тактики. Для розробки алгоритму диференціації було сформовано навчальну вибірку з 58 пацієнтів із підтвердженими патернами: 41 пацієнт підгрупи 1b із ретроспективної групи та 17 правильно класифікованих пацієнтів з валідаційної підгрупи 2a.

Розподіл пацієнтів за патернами в навчальній вибірці становив: ранній респіраторно-ренальний патерн – 21 пацієнт (36.2%), пізній респіраторний патерн –

23 пацієнти (39.7%), ранній мультисистемний патерн – 14 пацієнтів (24.1%). Статистичний аналіз виявив ключові предиктори, що дозволяють диференціювати ці патерни при первинному обстеженні.

Найбільш дискримінантним показником виявилась частота серцевих скорочень (Kruskal-Wallis $H=12.914$, $p=0.002$) (табл. 4.5). Пацієнти з раннім мультисистемним патерном мали парадоксально нижчу ЧСС – 83.4 ± 6.6 уд/хв, порівняно з 98.2 ± 14.7 при ранньому респіраторно-ренальному та 101.4 ± 18.3 при пізньому респіраторному патернах. Ця знахідка має важливе клінічне значення, оскільки відносна брадикардія при тяжкому стані може відображати вагусну активацію при абдомінальній гіпертензії або декомпенсовану серцеву дисфункцію при мультиорганній недостатності.

Таблиця 4.5.

*Характеристики патернів органної недостатності в навчальній вибірці
(n=58)*

Показник	Ранній респіраторно-ренальний (n=21)	Пізній респіраторний (n=23)	Ранній мультисистемний (n=14)	p-value
ЧСС, уд/хв	98.2 ± 14.7	101.4 ± 18.3	$83.4 \pm 6.6^*$	0.002
Креатинін, мкмоль/л	$140.4 \pm 65.2^*$	105.1 ± 77.8	90.3 ± 37.0	0.004
Гіпертензія, %	57.1	52.2	91.7*	0.023
SIRS, %	33.3	60.9	28.6	0.083
Гемоглобін, г/л	136.4 ± 22.4	131.0 ± 24.4	141.3 ± 14.7	0.113

Примітка: *Статистично значима відмінність від інших патернів (post-hoc аналіз, $p < 0.05$)

Рівень креатиніну сироватки також показав статистично значущі відмінності між патернами ($p=0.004$). При ранньому респіраторно-ренальному патерні середній рівень становив 140.4 ± 65.2 мкмоль/л, що суттєво вище порівняно з 105.1 ± 77.8 при пізньому респіраторному та 90.3 ± 37.0 при ранньому мультисистемному патернах. Це підтверджує ранню ренальну дисфункцію як визначальну характеристику першого патерну.

Наявність артеріальної гіпертензії в анамнезі була найсильніше асоційована з раннім мультисистемним патерном – 91.7% пацієнтів цієї підгрупи мали АГ порівняно з 57.1% при ранньому респіраторно-ренальному та 52.2% при пізньому респіраторному патернах ($\chi^2=7.534$, $p=0.023$).

На основі виявлених закономірностей розроблено ієрархічний алгоритм диференціації патернів, який використовує послідовну перевірку критеріїв із пріоритетом за клінічною тяжкістю:

Алгоритм диференціації патернів (другий етап):

Крок 1. Оцінка частоти серцевих скорочень:

- при ЧСС <85 уд/хв → перейти до критеріїв раннього мультисистемного патерну (крок 2А);
- при ЧСС 85-95 уд/хв → проміжна зона, потребує додаткової оцінки (крок 2Б);
- при ЧСС >95 уд/хв → диференціація між респіраторними патернами (крок 2В).

Крок 2А. Критерії раннього мультисистемного патерну (при ЧСС <85):

- наявність артеріальної гіпертензії: якщо так → **Ранній мультисистемний патерн** (PPV 91.7%);
- додаткове підтвердження: гемоглобін >134 г/л та/або відсутність SIRS.

Крок 2Б. Проміжна зона (при ЧСС 85-95):

- креатинін >100 мкмоль/л → **Ранній респіраторно-ренальний патерн**;
- SIRS наявний при креатиніні ≤ 100 → **Пізній респіраторний патерн**;
- інші випадки → оцінка SII індексу.

Крок 2В. Диференціація респіраторних патернів (при ЧСС >95):

- креатинін >87 мкмоль/л → **Ранній респіраторно-ренальний патерн** (чутливість 81,0%, специфічність 70.3%);
- креатинін ≤ 87 + SIRS наявний → **Пізній респіраторний патерн** (чутливість 60.9%, специфічність 68.6%).

Додаткові маркери для уточнення включають системний імунно-запальний індекс ($SII = \text{нейтрофіли} \times \text{тромбоцити} / \text{лімфоцити}$). При $SII > 2000$ підвищується ймовірність пізнього респіраторного патерну. Також враховується стать пацієнта –

жіноча стать частіше асоціюється з пізнім респіраторним патерном (47.8% проти 23.8% в інших патернах).

Клінічне обґрунтування алгоритму базується на патофізіологічних особливостях кожного патерну. Ранній мультисистемний патерн характеризується швидким розвитком мультиорганної недостатності з парадоксальною брадикардією, часто на фоні хронічної судинної патології. Ранній респіраторно-ренальний патерн проявляється ранньою ренальною дисфункцією з підвищеним креатиніном. Пізній респіраторний патерн розвивається поступово з домінуванням системної запальної відповіді.

Таким чином, розроблений двоетапний алгоритм забезпечує структурований підхід до визначення патернів органної недостатності, що дозволить персоналізувати терміни та обсяг лікувальних втручань, відповідно до очікуваного профілю ускладнень кожного патерну.

4.7. Порівняльна оцінка ефективності оригінальної та модифікованої моделей

Для оцінки ефективності модифікованої прогностичної моделі було проведено її застосування до валідаційної підгрупи 2а (n=51) з порівнянням результатів класифікації з оригінальною CHAID-моделлю (табл. 4.6).

Таблиця 4.6.

*Порівняння результатів класифікації оригінальної та модифікованої моделей
(n=51)*

Категорія класифікації	Оригінальна модель	Модифікована модель	p-value*
n (%)	n (%)		
Низький ризик	30 (58.8)	8 (15.7)	<0.001
Ранній респіраторно-ренальний патерн	5 (9.8)	14 (27.5)	0.039
Пізній респіраторний патерн	7 (13.7)	11 (21.6)	0.302
Ранній мультисистемний патерн	5 (9.8)	13 (25.5)	0.049
Невизначений/атиповий	4 (7.8)	5 (9.8)	0.739
Класифіковано з патерном	17 (33.3)	38 (74.5)	<0.001

Примітка: *Тест МакНемара для парних порівнянь

Модифікована модель використовувала двоетапний підхід. На першому етапі застосовувався набір критеріїв високого ризику ($\text{ЧСС} > 88$ уд/хв, наявність SIRS, $\text{BISAP} \geq 1$, $\text{ACT} > 54$ Од/л або загальний білок < 64 г/л), який продемонстрував чутливість 94.9% та специфічність 50.0% для виявлення органної недостатності. На другому етапі проводилась диференціація патернів згідно з ієрархічним алгоритмом, описаним у підрозділі 4.6.

Модифікована модель суттєво покращила класифікацію пацієнтів. Кількість пацієнтів, класифікованих із конкретним патерном, зросла з 17 (33.3%) до 38 (74.5%), що становить приріст 41.2% ($p < 0.001$). Найбільше покращення спостерігалось для раннього респіраторно-ренального (+180%) та раннього мультисистемного (+160%) патернів.

Аналіз асоціації з фактичною наявністю органної недостатності показав суттєве покращення для модифікованої моделі. Хі-квадрат тест продемонстрував сильну асоціацію між класифікацією модифікованою моделлю та розвитком ОН ($\chi^2 = 20.604$, $p < 0.0001$, Cramer's $V = 0.636$), тоді як для оригінальної моделі зв'язок був статистично незначущим ($\chi^2 = 5.149$, $p = 0.272$, Cramer's $V = 0.318$) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7.

Точність класифікації пацієнтів із органною недостатністю

Показник	Оригінальна модель	Модифікована модель
Правильно класифіковані з ОН	18/39 (46.2%)	37/39 (94.9%)
Хибнонегативні	21/39 (53.8%)	2/39 (5.1%)
Правильно класифіковані без ОН	9/12 (75.0%)	6/12 (50.0%)
Хибнопозитивні	3/12 (25.0%)	6/12 (50.0%)
Загальна точність	27/51 (52.9%)	43/51 (84.3%)

Серед 38 пацієнтів, диференційованих за патернами модифікованою моделлю, проведено аналіз тиреоїдного профілю для оцінки його потенціалу як додаткового диференційного критерію. Виявлено тенденцію до статистично значимих відмінностей між патернами для загального Т4 ($F = 2.625$, $p = 0.087$) та ТТГ ($F = 3.041$, $p = 0.061$). Загальний Т3 не продемонстрував статистичну значимість між патернами ОН у пацієнтів підгрупи 2а ($p = 0.434$).

Пацієнти з раннім респіраторно-ренальним патерном мали найнижчі показники Т4 (16.470 ± 1.017 нмоль/л), порівняно з раннім мультисистемним патерном

(19.797 ± 1.055 нмоль/л, $p=0.029$). Аналогічно, рівень ТТГ був найнижчим при ранньому респіраторно-ренальному патерні (0.982 ± 0.101 мМО/л) з тенденцією до статистичної різниці порівняно з іншими патернами ($p=0.069$).

Ці знахідки відповідають концепції еутиреоїдного патологічного синдрому при критичних станах, де зниження тиреоїдних гормонів корелює з тяжкістю органної дисфункції. Коефіцієнти детермінації 13.0% для Т4 та 14.8% для ТТГ вказують на помірний внесок тиреоїдного профілю в диференціацію патернів, що може бути використано для подальшого уточнення класифікації в складних випадках.

4.7.1. Застосування тиреоїдного профілю для уточнення невизначених випадків

Для 5 пацієнтів (9.8%), які залишились невизначеними після застосування основних критеріїв модифікованої моделі, було проведено додаткову стратифікацію з використанням тиреоїдного профілю. Для статистично значимих змінних тиреоїдного профілю було проведено ROC-аналіз і визначено відповідні cut-off для кожного з патернів ОН. В модифікованій прогностичній моделі застосовувались наступні критерії:

- ранній респіраторно-ренальний: $T4 \leq 21.4$ нмоль/л та $TSH \leq 1.5$ мМО/л;
- пізній респіраторний: $T4 > 20.2$ нмоль/л та $TSH > 1.28$ мМО/л;
- ранній мультисистемний: $T4 > 18.4$ нмоль/л та $TSH > 1.20$ мМО/л.

Результати додаткової стратифікації дозволили визначити патерн у 4 із 5 пацієнтів (80%): пізній респіраторний – 2 пацієнти, ранній респіраторно-ренальний – 1, ранній мультисистемний – 1. Лише 1 пацієнт (2.0% від загальної вибірки) залишився некласифікованим при застосуванням трирівневого підходу (табл. 4.8).

Уже на 7 добу у пацієнта з невизначеним патерном ОН було встановлено відповідно пізній респіраторний патерн ОН без потреби у контрольному визначенні рівня гормонів тиреоїдного профілю.

Модифікована двоетапна модель із використанням набору критеріїв для первинного скринінгу та ієрархічного алгоритму для диференціації патернів забезпечує суттєве покращення класифікації порівняно з оригінальною CHAID-моделлю. Підвищення частки класифікованих пацієнтів з 33.3% до 74.5% та покращення чутливості для виявлення ОН із 46.2% до 94.9% робить модифіковану

модель придатною для клінічного застосування з метою персоналізації лікувальної тактики при тяжкому гострому панкреатиті. Інтеграція тиреоїдного профілю як третього рівня класифікації дозволила досягти 98% первинної класифікації пацієнтів, що є клінічно прийнятним результатом для персоналізації лікувальної тактики.

Таблиця 4.8.

Фінальні результати класифікації з використанням трирівневого підходу

Етап класифікації	n	% від загальної вибірки	Кумулятивна класифікація
Етап 1: низький ризик	8	15.7%	15.7%
Етап 2: основні критерії патернів	38	74.5%	90.2%
Етап 3: тиреоїдний профіль	4	7.8%	98.0%
Залишились невизначеними	1	2.0%	

4.7.2. Характеристика пацієнтів з низьким ризиком ОН та обґрунтування динамічного моніторингу

Валідація прогностичної точності модифікованої моделі включала детальний аналіз когорти пацієнтів, стратифікованих як категорія низького ризику виникнення ОН (n=8; 15.7% від підгрупи 2a). Дана категорія характеризувалась відсутністю предикторів несприятливого перебігу при первинній оцінці: нульові значення шкал SIRS та BISAP, відсутність ознак органної дисфункції, нормальні лабораторні показники. Ці характеристики відповідали низькому ризику виникнення ОН, згідно з модифікованою моделлю ($\text{ЧСС} \leq 88$ уд/хв, відсутність SIRS, $\text{BISAP} < 1$, $\text{ACT} \leq 54$ Од/л, загальний білок ≥ 64 г/л).

Проспективне спостереження підтвердило адекватність первинної стратифікації для раннього періоду захворювання – протягом перших 14 діб органна недостатність не розвинулась у жодного пацієнта. Однак подальше спостереження виявило розвиток пізньої органної недостатності (після 14 доби) у 25% пацієнтів (2/8), що вказує на необхідність диференційованого підходу до оцінки ризику в різні фази захворювання (табл. 4.9).

Аналіз динаміки клінічних та лабораторних показників виявив прогресивні зміни предикторів, інкорпорованих у модифіковану модель. Синдром системної запальної відповіді, відсутній при госпіталізації у всіх пацієнтів із низьким ризиком виникнення ОН, демонстрував поступове наростання частоти. На 7 добу SIRS

виявлявся у 16.7% пацієнтів без ОН та 50% пацієнтів з подальшим розвитком пізньої ОН. До 14 доби ці показники зросли до 50% та 100% відповідно. Незважаючи на відсутність статистичної значущості через малий обсяг вибірки ($p=0.464$), стовідсоткова присутність SIRS на 14 добу у пацієнтів з пізньою ОН вказує на його потенційну роль як маркера рестратифікації.

Таблиця 4.9.

Характеристика органної недостатності серед пацієнтів низького ризику

Параметр	Пацієнти з пізньою ОН (n=2)	p-value ¹
Тип органної дисфункції		
Мультиорганна недостатність	2 (100%)	0.036
Респіраторна дисфункція	2 (100%)	0.036
Кардіоваскулярна дисфункція	2 (100%)	0.036
Ренальна дисфункція	1 (50%)	0.250
Характер перебігу		
Персистуюча ОН (>48 год)	2 (100%)	0.036
Час розвитку ОН, доба	16.5±2.1	-

Примітка: ¹Fisher's exact test для категоріальних змінних

Динаміка гематологічних показників також демонструвала характерні патерни (табл. 4.10). Рівень гемоглобіну на 7 добу знижувався більш виражено у пацієнтів з пізньою ОН (94.5 ± 13.4 г/л), порівняно з пацієнтами без ускладнень (118.5 ± 6.5 г/л), із граничною статистичною значущістю ($p=0.071$). Абсолютне зниження гемоглобіну від вихідного рівня перевищувало 20 г/л у всіх пацієнтів з пізньою ОН, що може відображати прогресування системного запалення та капілярного витоку.

На основі виявлених закономірностей розроблено алгоритм динамічного моніторингу, що використовує предиктори модифікованої моделі в їх часовій еволюції. Запропонований підхід передбачає дві критичні точки переоцінки ризику. На 7 добу проводиться первинна рестратифікація з використанням критеріїв SIRS та динаміки гемоглобіну. Поява будь-якого критерію SIRS або зниження гемоглобіну більше 20 г/л від вихідного рівня слугує підставою для переведення пацієнта в категорію проміжного ризику з інтенсифікацією моніторингу. На 14 добу здійснюється повторна оцінка з визначенням персистенції SIRS та розрахунком системного імунно-запального індексу. Збереження SIRS на 14 добу асоціюється з

високим ризиком розвитку пізньої органної недостатності та потребує продовження інтенсивного спостереження.

Таблиця 4.10.

Динаміка предикторів модифікованої моделі серед пацієнтів низького ризику ОН

Показник	День спостереження	Без ОН (n=6)	З пізньою ОН (n=2)	Прогностичне значення
SIRS, n (%)	День 1	0	0	Критерій стратифікації
	День 7	1 (16.7%)	1 (50%)	Сигнал для переоцінки
	День 14	3 (50%)	2 (100%)	Маркер високого ризику ¹
Гемоглобін, г/л	День 1	134.0±15.0	129.5±34.6	-
	День 7	118.5±6.5	94.5±13.4	p=0.071
	Δ7 днів	-15.5±8.4	-35.0±21.2	Зниження >20 г/л ²
SII індекс	День 14	2237±714	1552±372	p=0.286

Примітки: ¹100% чутливість для пізньої ОН; ²поріг для рестратифікації

Таким чином, інтеграція динамічного моніторингу з використанням предикторів модифікованої прогностичної моделі дозволяє своєчасно ідентифікувати пацієнтів із відстроченим розвитком органної недостатності, забезпечуючи континуїтет ризик-стратифікації протягом усього періоду госпіталізації.

4.8. Результати пілотного застосування покрокового алгоритму лікування гострого панкреатиту на основі патернів органної недостатності

4.8.1. Верифікація клініко-лабораторних відмінностей між патернами органної недостатності у проспективній когорті

Проспективне застосування модифікованої прогностичної моделі на підгрупі 2a (n=51) дозволило провести валідацію патерн-специфічних характеристик, виявлених при ретроспективному аналізі підгрупи 1b. Розподіл пацієнтів за визначеними патернами становив: ранній респіраторно-ренальний патерн діагностовано у 15 пацієнтів (29.4%), пізній респіраторний – у 14 (27.5%), ранній мультисистемний – у 14 (27.5%), а 8 пацієнтів (15.7%) мали низький ризик виникнення ОН без визначеного патерну органної недостатності.

Аналіз часових характеристик розвитку органної недостатності підтвердив ключові відмінності між патернами, виявлені в ретроспективній когорті. Рання органна недостатність, що розвивалась протягом перших 48 годин від початку захворювання, спостерігалась у 40.0% пацієнтів із раннім респіраторно-ренальним патерном, що залишалось найвищим показником серед усіх класифікованих, хоча й дещо нижчим порівняно з 68.8% у підгрупі 1b. Характерною особливістю пізнього респіраторного патерну залишалась низька частота ранньої органної недостатності – 21.4%, хоча в ретроспективній групі вона була повністю відсутня. Органна недостатність ранньої фази захворювання демонструвала статистично значущі відмінності між патернами ($p=0.012$), з максимальною частотою 66.7% при ранньому респіраторно-ренальному патерні, що узгоджується з даними підгрупи 1b, де цей показник становив 100%.

Структура органних дисфункцій виявила нові важливі закономірності при проспективному застосуванні. Персистуюча органна недостатність, що тривала понад 48 годин, розвинулась у всіх пацієнтів із раннім респіраторно-ренальним патерном (100%), що статистично значуще перевищувало показники інших патернів – 64.3% при пізньому респіраторному та 57.1% при ранньому мультисистемному ($p=0.002$). Це становить важливу відмінність від ретроспективних даних, де персистуюча респіраторна недостатність при ранньому респіраторно-ренальному патерні спостерігалась у 75.0% випадків. Множинна органна недостатність у ранній фазі захворювання виявилась виключною характеристикою раннього респіраторно-ренального патерну, розвиваючись у 46.7% пацієнтів при повній відсутності або мінімальній частоті в інших патернах ($p=0.004$).

Клініко-лабораторний профіль продемонстрував посилення патерн-специфічних особливостей порівняно з ретроспективними даними. Найбільш вираженою виявилась ренальна дисфункція при ранньому респіраторно-ренальному патерні з критичним підвищенням креатиніну до 234.7 ± 152.9 мкмоль/л та сечовини до 12.2 ± 6.3 ммоль/л при госпіталізації ($p < 0.0001$ для обох показників). Це суттєво перевищувало показники ретроспективної групи, де креатинін становив 140.4 ± 65.2 мкмоль/л, що вказує на більш тяжке ураження нирок при проспективному виявленні.

Натомість пізній респіраторний та ранній мультисистемний патерни характеризувались нормальними показниками ниркової функції з креатиніном 74.9 ± 11.8 та 83.9 ± 19.8 мкмоль/л відповідно.

Гемодинамічний профіль підтвердив характерні особливості кожного патерну. Частота серцевих скорочень при госпіталізації демонструвала високу дискримінаційну здатність ($p < 0.0001$) із максимальними значеннями 101.7 ± 10.3 уд/хв при ранньому респіраторно-ренальному патерні та парадоксально низькими 77.1 ± 10.6 уд/хв при ранньому мультисистемному патерні. Ця закономірність повністю відповідала даним підгрупи 1b, де відносна брадикардія при мультисистемному патерні інтерпретувалась як прояв вагусної активації або декомпенсованої серцевої дисфункції.

Новою важливою знахідкою проспективного дослідження стала диференційована потреба в респіраторній підтримці. На сьомий день захворювання респіраторна підтримка була необхідна 60.0% пацієнтів із раннім респіраторно-ренальним патерном, що статистично значуще перевищувало показники інших патернів – 14.3% при пізньому респіраторному та 21.4% при ранньому мультисистемному патернах ($p = 0.007$). Ця знахідка не була очевидною в ретроспективному аналізі та вказує на важливість динамічного моніторингу респіраторної функції, особливо при ранньому респіраторно-ренальному патерні.

Системний запальний синдром демонстрував максимальну вираженість при ранньому респіраторно-ренальному патерні. Системний імунно-запальний індекс на сьомий день становив 2794.7 ± 1633.8 , що статистично значуще перевищувало показники інших патернів ($p = 0.007$). Швидкість осідання еритроцитів також була найвищою у пацієнтів з цим патерном ОН – 57.7 ± 13.4 мм/год порівняно з 40.9 ± 15.7 при ранньому мультисистемному патерні ($p = 0.011$). Ці дані корелювали з найвищим рівнем нейтрофілів $14.3 \pm 5.4 \times 10^9$ /л при ранньому респіраторно-ренальному патерні ($p = 0.034$).

Метаболічні порушення виявили нові патерн-специфічні особливості. Гіпопротеїнемія при госпіталізації була найбільш вираженою при ранньому респіраторно-ренальному патерні з рівнем загального білка 59.8 ± 9.5 г/л, що

статистично значуще відрізнялось від пацієнтів з низьким ризиком виникнення ОН із нормальним рівнем 74.4 ± 7.5 г/л ($p=0.010$). Динаміка рН сечі на сьомий день виявила протилежні зміни: лужна реакція 5.19 ± 1.13 при ранньому респіраторно-ренальному патерні та кисла 4.48 ± 0.38 при ранньому мультисистемному ($p=0.025$), що може відображати різні механізми порушення кислотно-лужного балансу.

Аналіз хірургічної тактики підтвердив необхідність диференційованого підходу залежно від патерну органної недостатності. Дренування черевної порожнини при ранньому респіраторно-ренальному патерні виконувалось найраніше – на 3.9 ± 2.2 добу, що статистично значуще відрізнялось від пацієнтів з низьким ризиком ОН, де при поодиноких випадках воно проводилось на 25 добу ($p=0.039$). Частота перитонеальних дренувань була максимальною при ранньому мультисистемному патерні – 71.4%, дещо перевищуючи показник 66.7% при ранньому респіраторно-ренальному патерні ($p=0.038$). Це підтверджує дані ретроспективного аналізу про максимальну потребу в дренуванні черевної порожнини при мультисистемному патерні, хоча абсолютні показники в проспективній групі були вищими.

Екстрапанкреатичні ускладнення демонстрували патерн-специфічний розподіл. Плевральний випіт розвинувся у всіх пацієнтів із раннім респіраторно-ренальним патерном (100%), що статистично значуще перевищувало показники інших патернів – 64.3% при пізньому респіраторному та 78.6% при ранньому мультисистемному патернах ($p=0.044$). Це повністю узгоджується з даними підгрупи 1b про стрімке наростання плеврального випоту при ранньому респіраторно-ренальному патерні. Асцит також найчастіше спостерігався при цьому патерні – у 93.3% пацієнтів, хоча різниця не досягла статистичної значущості.

Летальність, хоча й не демонструвала статистично значущих відмінностей через обмежений обсяг вибірки ($p=0.284$), виявила клінічно важливі тенденції. Найвища летальність спостерігалась при ранньому респіраторно-ренальному патерні – 46.7%, що узгоджується з найтяжчим перебігом захворювання для цього патерну. Пізній респіраторний патерн характеризувався найкращим прогнозом із летальністю 14.3%, тоді як ранній мультисистемний патерн займав проміжне положення з показником 35.7%. Парадоксальна летальність 25.0% серед пацієнтів із низьким

ризиком ОН пояснюється пізнім розвитком органної недостатності у двох пацієнтів після 14 доби, що підкреслює важливість динамічного моніторингу навіть у пацієнтів із початково сприятливим прогнозом.

Таким чином, проспективне застосування модифікованої прогностичної моделі на підгрупі 2а підтвердило основні клініко-лабораторні відмінності між патернами органної недостатності, виявлені при ретроспективному аналізі. Водночас були ідентифіковані нові важливі характеристики: універсальна персистенція органної недостатності при ранньому респіраторно-ренальному патерні, виражена потреба в респіраторній підтримці на сьомий день при цьому ж патерні, більш тяжка ренальна дисфункція порівняно з ретроспективними даними та специфічні метаболічні порушення для кожного патерну. Ці знахідки обґрунтовують необхідність патерн-специфічного підходу до моніторингу та лікування пацієнтів із тяжким гострим панкреатитом.

4.9. Оптимізація диференційованого алгоритму лікування на основі патернів органної недостатності

Застосування диференційованого покрокового алгоритму лікування, розробленого на основі патернів органної недостатності, у проспективній підгрупі 2а дозволило оцінити його ефективність та визначити необхідні модифікації для оптимізації клінічних результатів. Аналіз термінів, обсягу та послідовності хірургічних втручань продемонстрував як підтвердження основних принципів оригінального алгоритму, так і необхідність певних корекцій із урахуванням нових даних.

Для пацієнтів із раннім респіраторно-ренальним патерном характерною особливістю стала надзвичайно рання потреба в дренуванні черевної порожнини при асцит-перитоніті. Медіана часу до першого перитонеального дренування становила 3.9 ± 2.2 дні, що статистично значуще відрізнялось від інших патернів ($p=0.039$) та виявилось раніше, ніж передбачалось оригінальним алгоритмом, де дренування черевної порожнини планувалось на 8-у добу. Висока частота цього втручання – у 67% пацієнтів – свідчить про швидкий розвиток абдомінальних ускладнень при даному патерні. Водночас терміни некректомії виявились більш варіабельними –

38.8±33.5 днів, що суттєво пізніше за медіану 5 днів, визначену в ретроспективній групі. Це може відображати більш консервативний підхід при проспективному застосуванні алгоритму з акцентом на мініінвазивні втручання.

Інтенсивність респіраторної підтримки при ранньому респіраторно-ренальному патерні перевищила очікування. Потреба в механічній вентиляції на сьомий день досягла 60%, що не було передбачено оригінальним алгоритмом. Плевральні втручання виконувались у 47% пацієнтів із медіаною 20.1±35.1 днів для торакоцентезу, що пізніше за терміни 11.5 днів у ретроспективній групі. Загальна кількість процедур становила 3.07±2.09 на пацієнта – найвищий показник серед усіх патернів, що підтверджує інтенсивність лікувальних заходів при цьому варіанті перебігу.

Пізній респіраторний патерн продемонстрував найкращу відповідь на консервативне лікування з мінімальною потребою в агресивних втручаннях. Дренування панкреатичних скупчень виконувалось у 79% пацієнтів із термінами 24.4±16.4 днів, що раніше за прогнозовані 39.75 днів у ретроспективній групі. Це може свідчити про більш активну тактику при виявленні ознак інфікування або погіршення стану. Характерною особливістю була мінімальна потреба в плевральних дренуваннях – лише 7% пацієнтів, що підтверджує переважно абдомінальний характер ускладнень при цьому патерні.

Перитонеальні дренування при пізньому респіраторному патерні виконувались у 36% пацієнтів на 7.6±5.2 добу, що відповідає термінам, передбаченим оригінальним алгоритмом. Некрекомія була необхідна лише у 21% випадків з медіаною 31.0±6.1 днів, що підтверджує ефективність етапного підходу з максимальним відстроченням радикальних втручань. Загальна кількість процедур 2.07±2.09 на пацієнта була найнижчою серед патернів із органною недостатністю, що корелює з найкращим прогнозом при цьому варіанті перебігу.

Ранній мультисистемний патерн характеризувався найагресивнішим хірургічним профілем із максимальною частотою екстрених інфекційних операцій – 57% пацієнтів. Перитонеальне дренування виконувалось у 71% випадків – найвищий показник серед усіх патернів ($p=0.038$), із медіаною 12.7±10.7 днів, що відповідає

прогнозованим термінам 13 днів в оригінальному алгоритмі. Некректомія проводилась найраніше серед усіх патернів – 29.1 ± 23.3 дні, що раніше за передбачені 39 днів, і може відображати тяжчий перебіг зі швидшим розвитком інфекційних ускладнень.

Плевральні дренування при мультисистемному патерні були необхідні у 36% пацієнтів із термінами 35.6 ± 5.2 днів, що пізніше за очікувані 26 днів. Дренування панкреатичних скупчень виконувалось у 71% випадків на 30.3 ± 16.4 добу, що близько до прогнозованих 27.5 днів. Загальна хірургічна активність була максимальною – 0.86 ± 0.77 операцій та 3.07 ± 2.27 процедур на пацієнта, що підтверджує необхідність мультимодального підходу при цьому найтяжчому варіанті перебігу.

Пацієнти низького ризику ОН без визначеного патерну продемонструвала парадоксальні результати. Незважаючи на початково сприятливі характеристики, у 25% пацієнтів розвинулась пізня органна недостатність після 14 доби з формуванням мультисистемного патерну. При необхідності хірургічних втручань вони виконувались найпізніше – некректомія на 45.5 ± 16.3 добу, перитонеальне дренування на 25 добу. Мінімальна загальна кількість процедур 1.63 ± 1.30 відображає переважно консервативну тактику, але висока частота псевдокіст підшлункової залози (37.5%) вказує на необхідність тривалого спостереження (табл. 4.11).

Аналіз характеру патологічного вмісту при пункціях та дренуваннях не виявив статистично значущих відмінностей між патернами. Геморагічний вміст спостерігався у 57 – 87% випадків незалежно від патерну ($p=0.361$), гнійний – у 25 – 36% ($p=0.950$), некротичний детрит – у 6.7 – 12.5% ($p=0.962$). Це вказує на універсальність патофізіологічних механізмів формування рідинних скупчень при тяжкому панкреатиті, незалежно від патерну органної недостатності.

На основі отриманих результатів визначено ключові модифікації диференційованого алгоритму. Для раннього респіраторно-ренального патерну необхідна готовність до надраннього дренування черевної порожнини вже з третьої доби та обов'язкова оцінка потреби в респіраторній підтримці з моменту госпіталізації. При пізньому респіраторному патерні доцільно розглядати більш раннє дренування панкреатичних скупчень при появі ознак інфікування, не чекаючи

повного формування капсули. Для раннього мультисистемного патерну критично важлива готовність до екстрених інфекційних операцій з першої доби та агресивний моніторинг внутрішньочеревного тиску для своєчасного дренивання.

Таблиця 4.11.

Порівняння термінів ключових втручань між оригінальним алгоритмом та результатами проспективного застосування

Втручання	Оригінальний алгоритм (дні)	Проспективна підгрупа 2а (дні)	Відхилення
Ранній респіраторно-ренальний патерн			
Дренування черевної порожнини	8.0	3.9±2.2	-4.1
Торакоцентез	11.5	20.1±35.1	+8.6
Некректомія	5.0	38.8±33.5	+33.8
Пізній респіраторний патерн			
Дренування ПЗ скупчень	39.75	24.4±16.4	-15.35
Некректомія	31.5	31.0±6.1	-0.5
Ранній мультисистемний патерн			
Дренування черевної порожнини	13.0	12.7±10.7	-0.3
Дренування ПЗ скупчень	27.5	30.3±16.4	+2.8
Некректомія	39.0	29.1±23.3	-9.9

Особливої уваги потребують пацієнти низького ризику розвитку ОН, де необхідний динамічний моніторинг з переоцінкою на 7 та 14 добу для виявлення пізнього розвитку органної недостатності. При появі ознак декомпенсації ці пацієнти повинні бути рестратифіковані з визначенням патерну та відповідною корекцією лікувальної тактики.

Таким чином, проспективне застосування диференційованого алгоритму підтвердило його концептуальну валідність при необхідності певних модифікацій термінів втручань. Найсуттєвіші зміни стосуються більш ранніх термінів дренивання черевної порожнини при ранньому респіраторно-ренальному патерні, інтенсифікації респіраторної підтримки при цьому ж патерні та більш консервативного підходу до некректомії з переважанням мініінвазивних методик. Ці модифікації дозволяють оптимізувати клінічні результати через персоналізацію лікувальної тактики

відповідно до патофізіологічних особливостей кожного патерну органної недостатності.

4.10. Модифікований диференційований алгоритм лікування гострого панкреатиту на основі патернів органної недостатності

На основі проспективної валідації сформовано оптимізований алгоритм з урахуванням виявлених особливостей:

ЕТАП I. ПЕРВИННА СТРАТИФІКАЦІЯ (0 – 6 годин)

1. Оцінка критеріїв високого ризику:

- ЧСС >88 уд/хв;
- наявність SIRS (≥ 1 критерій);
- BISAP ≥ 1 бал;
- креатинін >100 мкмоль/л;
- загальний білок <64 г/л.

2. При відсутності всіх критеріїв → Категорія низького ризику розвитку ОН (потребує динамічного моніторингу).

3. При наявності хоча б одного критерію → Визначення патерну (Етап II).

ЕТАП II. ВИЗНАЧЕННЯ ПАТЕРНУ (6 – 24 години)

Ієрархічний алгоритм диференціації патернів використовує послідовну перевірку критеріїв із пріоритетом за клінічною тяжкістю:

Крок 1. Оцінка частоти серцевих скорочень:

- при ЧСС <85 уд/хв → перейти до критеріїв раннього мультисистемного патерну (крок 2А);
- при ЧСС 85-95 уд/хв → проміжна зона, потребує додаткової оцінки (крок 2Б);
- при ЧСС >95 уд/хв → диференціація між респіраторними патернами (крок 2В).

Крок 2А. Критерії раннього мультисистемного патерну (при ЧСС <85):

- наявність артеріальної гіпертензії: якщо так → **Ранній мультисистемний патерн** (PPV 91.7%);
- додаткове підтвердження: гемоглобін >134 г/л та/або відсутність SIRS.

Крок 2Б. Проміжна зона (при ЧСС 85 – 95):

- креатинін >100 мкмоль/л → **Ранній респіраторно-ренальний патерн**;
- SIRS наявний при креатиніні ≤ 100 → **Пізній респіраторний патерн**;
- інші випадки → оцінка SII індексу.

Крок 2В. Диференціація респіраторних патернів (при ЧСС >95):

- креатинін >87 мкмоль/л → **Ранній респіраторно-ренальний патерн** (чутливість 81.0%, специфічність 70.3%);
- креатинін ≤ 87 + SIRS наявний → **Пізній респіраторний патерн** (чутливість 60.9%, специфічність 68.6%).

Додаткові маркери для уточнення включають системний імунно-запальний індекс (SII = нейтрофіли $\times$ тромбоцити / лімфоцити). При SII >2000 підвищується ймовірність пізнього респіраторного патерну. Також враховується стать пацієнта - жіноча стать частіше асоціюється з пізнім респіраторним патерном (47.8% vs 23.8% в інших патернах).

ЕТАП ІІІ. ПАТЕРН-СПЕЦИФІЧНЕ ЛІКУВАННЯ

Ранній респіраторно-ренальний патерн

Критичні періоди та втручання:

1 – 4 доба:

- готовність до надраннього дренивання черевної порожнини (медіана 3.9 дні);
- моніторинг внутрішньочеревного тиску кожні 6 годин;
- профілактична респіраторна підтримка (O_2 2-4 л/хв);
- цілеспрямована інфузійна терапія під контролем ЦВТ.

5 – 7 доба:

- оцінка потреби в додатковій респіраторній підтримці (60% потребуватимуть);
- КТ-контроль для виключення інфікування;
- при доведеному інфікуванні - розгляд некректомії.

8 – 21 доба:

- торакоцентез при об'ємі випоту >500 мл (медіана 20 днів);
- дренивання рідинних скупчень ПЗ при формуванні капсули (медіана 22.6 днів).

Ключові модифікації:

- раніше дренування асцити (день 4 замість дня 8);
- обов'язкова респіраторна підтримка з дня 1;
- відстрочення некректомії (39 днів замість 5).

Пізній респіраторний патерн

Критичні періоди та втручання:

1 – 7 доба:

- консервативна терапія;
- дренування асцити при наявності (медіана 7.6 днів);
- мінімальна потреба в респіраторній підтримці (14%).

14 – 30 доба:

- активний моніторинг трансформації ANC→WON;
- раннє дренування рідинних скупчень ПЗ при ознаках інфікування (медіана 24 днів).

31 – 45 доба:

- некректомія при неефективності дренування (медіана 31 день);
- максимально консервативний підхід.

Ключові модифікації:

- більш раннє дренування рідинних скупчень ПЗ (24 дні замість 40);
- збереження консервативної тактики як пріоритету.

Ранній мультисистемний патерн

Критичні періоди та втручання:

1 доба:

- госпіталізація у ВІТ;
- готовність до екстрених операцій (57% потребуватимуть);
- інвазивний гемодинамічний моніторинг.

4 – 15 доба:

- дренування черевної порожнини (медіана 13 днів, 71% пацієнтів);
- профілактика абдомінального компартмент-синдрому.

22 – 30 доба:

- раннє виконання некректомії (медіана 29 днів);

- дренування рідинних скупчень ПЗ (медіана 30 днів).

Ключові модифікації:

- готовність до ранньої некректомії (29 днів замість 39);
- максимальна хірургічна активність з першої доби.

Пацієнти з низьким ризиком розвитку ОН

Динамічний моніторинг:

День 7:

- переоцінка за критеріями SIRS;
- при зниженні Hb >20 г/л → інтенсифікація спостереження.

День 14:

- повторна стратифікація;
- при появі SIRS → визначення патерну за алгоритмом.

Критерії рестратифікації:

- поява будь-якого критерію SIRS;
- зниження гемоглобіну >20 г/л від вихідного;
- підвищення SII >2000.

ЕТАП IV. КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА КОРЕКЦІЇ

Для всіх патернів:

- оцінка ефективності кожні 48 – 72 години;
- при погіршенні - ескалація до наступного рівня інтенсивності;
- при стабілізації - продовження патерн-специфічної тактики.

Цей модифікований алгоритм інтегрує досвід проспективного застосування з урахуванням реальних термінів втручань та частоти ускладнень, забезпечуючи персоналізований підхід до кожного патерну органної недостатності.

4.11.Обмеження дослідження та клінічні імплікації

Основними обмеженнями даної роботи є відносно невелика вибірка проспективної підгрупи 2a (n=51), що обмежує статистичну потужність для виявлення всіх потенційно значущих асоціацій, особливо при аналізі підгруп за окремими патернами органної недостатності (14 – 15 пацієнтів у кожній). Одноцентровий характер дослідження може обмежувати можливість екстраполяції

результатів на інші популяції та системи охорони здоров'я. Додатковим чинником є варіабельність у прийнятті рішень різними хірургами щодо термінів та обсягів втручань, що могло вплинути на клінічні результати.

Певний вплив міг мати й зовнішній контекст, зокрема пандемія COVID-19, яка позначилася на доступності медичної допомоги та термінах госпіталізації. При інтерпретації результатів слід враховувати також нерівномірний розподіл пацієнтів за патернами органної недостатності, що могло вплинути на статистичну значущість. Важливим методологічним моментом є множинні порівняння без застосування корекції Бонферроні, що підвищує ризик помилки I типу. Крім того, для коректного застосування розробленого алгоритму диференціації патернів потрібна додаткова підготовка персоналу, що може обмежувати його впровадження у клінічну практику на початковому етапі.

Незважаючи на ці обмеження, дослідження забезпечує вагомі докази ефективності патерн-орієнтованого підходу до лікування тяжкого гострого панкреатиту. Клінічні імплікації отриманих результатів полягають у можливості ранньої стратифікації пацієнтів за ризиком розвитку специфічних патернів органної недостатності, що створює підґрунтя для персоналізації терапевтичних стратегій. Це, у свою чергу, може сприяти зниженню частоти несприятливих подій та поліпшенню клінічних наслідків, що буде предметом подальшої оцінки при аналізі результатів лікування підгрупи 2b основної групи порівняно з підгрупою 1b групи контролю (розділ 5).

4.12.Висновки до розділу 4

1. Проспективна валідація модифікованої прогностичної моделі на підгрупі 2a (n=51) підтвердила її високу діагностичну ефективність із підвищенням чутливості виявлення органної недостатності з 46.2% (оригінальна модель) до 94.9% та загальною точністю класифікації 84.3%.
2. Застосування двоетапного алгоритму дозволило успішно класифікувати 74.5% пацієнтів за патернами органної недостатності, порівняно з 33.3% при використанні оригінальної моделі, забезпечуючи основу для персоналізованої терапії.

3. Динамічний моніторинг у пацієнтів із низьким ризиком розвитку ОН виявив розвиток пізньої органної недостатності у 25% пацієнтів після 14 доби, що обґрунтовує необхідність рестратифікації на 7 та 14 добу.
4. Модифікований алгоритм забезпечує диференційований підхід з найкращими результатами при пізньому респіраторному патерні (летальність 14.3%) та дозволяє оптимізувати обсяг і терміни втручань відповідно до патофізіологічних особливостей кожного патерну.

РОЗДІЛ 5. КОРЕКЦІЯ І ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ДИНАМІКИ ОРГАННОЇ ДИСФУНКЦІЇ

5.1. Методологія порівняльного дослідження ефективності вдосконаленого алгоритму

5.1.1. Дизайн дослідження та критерії включення

Розробка патерн-орієнтованого підходу до лікування тяжкого гострого панкреатиту, представлена в попередніх розділах, потребує об'єктивної оцінки клінічної ефективності. У даному розділі проведено порівняльний аналіз результатів лікування двох когорт пацієнтів: ретроспективної підгрупи 1b (n=41), що отримувала стандартне лікування протягом 2014 – 2019 років, та проспективної підгрупи 2b (n=36), в якій застосовувався вдосконалений диференційований алгоритм у період 2022 – 2024 років. Всі пацієнти підгрупи 2b пройшли попередній скринінг на високий ризик розвитку органної недостатності за комплексними критеріями, що забезпечило повну відповідність характеристикам підгрупи 1b.

Критерії включення в аналіз були ідентичними для обох підгруп: вік понад 18 років, діагноз гострого панкреатиту згідно з критеріями Атланти-2012, наявність ознак органної недостатності або високого ризику її розвитку протягом перших 48 годин госпіталізації. Важливою особливістю формування підгрупи 2b був попередній скринінг на високий ризик розвитку органної недостатності за комплексними критеріями першого етапу вдосконаленого алгоритму, що забезпечило повну відповідність характеристикам підгрупи 1b, на якій первинно розроблялись патерни.

Критерії виключення охоплювали хронічний панкреатит в анамнезі, онкологічну патологію підшлункової залози, вагітність, тяжку супутню патологію в стадії декомпенсації. Остаточний аналіз проведено за принципом intention-to-treat для всіх 41 пацієнта підгрупи 1b та 36 пацієнтів підгрупи 2b.

5.1.2. Імплементація вдосконаленого алгоритму в підгрупі 2b

Впровадження вдосконаленого алгоритму в клінічну практику розпочалось з інтенсивної підготовки медичного персоналу. Протягом трьох місяців проведено серію навчальних семінарів для лікарів-хірургів, анестезіологів та середнього медичного персоналу відділень інтенсивної терапії. Навчання включало теоретичні

лекції щодо концепції патернів органної недостатності, практичні заняття з розбором клінічних випадків та симуляційні тренінги з відпрацювання алгоритмів прийняття рішень. Особливу увагу приділено навчанню розпізнавання ранніх ознак різних патернів та критичних часових вікон для втручання.

Для стандартизації підходу розроблено детальні клінічні протоколи, що містили чіткі критерії для кожного етапу алгоритму. Створено спеціальні чек-листи для моніторингу пацієнтів та форми для документування патерн-специфічних втручання. Впроваджено систему щоденних мультидисциплінарних обходів з обов'язковою оцінкою відповідності лікування визначеному патерну (табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

Порівняння базового та вдосконаленого алгоритмів лікування

Параметр	Базовий алгоритм (1b)	Вдосконалений алгоритм (2b)
Первинна стратифікація	ЧСС >96 уд/хв як єдиний критерій	Комплексні критерії: ЧСС >88, SIRS ≥ 1 , BISAP ≥ 1 , креатинін >100, білок <64
Визначення патернів	Одноетапний CHAID-аналіз	Двоетапний ієрархічний підхід
Класифікація пацієнтів	33.3% пацієнтів	74.5% первинно, 100% після рекласифікації
Додаткові маркери	Відсутні	Тиреоїдний профіль, SII-індекс
Терміни втручання	Стандартизовані за протоколом NICE	Патерн-специфічні модифіковані терміни
Моніторинг	Рутинний	Інтенсифікований з чек-листами

5.1.3. Аналіз протокольних відхилень

У підгрупі 2b зафіксовано два випадки (5.6%) відхилень від протоколу вдосконаленого алгоритму, обидва пов'язані з розвитком ургентних хірургічних ускладнень, що потребували негайного оперативного втручання.

Перший випадок стосувався 51-річного пацієнта з патерном 3 (ранній мультисистемний), у якого на 3-тю добу розвинулась перфорація порожнистого органу з ознаками перитоніту. Незважаючи на протокольну рекомендацію консервативного ведення до 13 доби, виконано ургентну лапаротомію з санацією та дрениванням черевної порожнини. Пацієнт одужав, тривалість госпіталізації склала 23 дні.

Другий випадок – 58-річний пацієнт з патерном 1 (ранній респіраторно-ренальний), у якого на 2-гу добу розвинувся абдомінальний компартмент-синдром з внутрішньочеревним тиском 31 мм рт.ст. Виконано ургентну декомпресивну лапаротомію, що не відповідало протокольним термінам для даного патерну. Пацієнт також одужав із загальною тривалістю лікування 31 день.

Обидва випадки протокольних відхилень аналізувались в рамках intention-to-treat підходу, що забезпечило об'єктивність оцінки ефективності алгоритму в реальних клінічних умовах.

5.2. Порівняльна характеристика базових показників підгруп

5.2.1. Демографічні та клінічні характеристики

Аналіз базових характеристик продемонстрував достатню співставність підгруп за основними параметрами (табл. 5.2). Середній вік пацієнтів склав 45.9 ± 14.6 років у підгрупі 1b та 48.8 ± 11.6 років у підгрупі 2b ($p=0.272$). Підгрупи були збалансовані за статевим розподілом та коморбідною патологією.

Таблиця 5.2.

Базові демографічні та клінічні характеристики підгруп

Показник	Підгрупа 1b (n=41)	Підгрупа 2b (n=36)	p-value	Стандартизована різниця
Вік, роки	45.9 ± 14.6	48.8 ± 11.6	0.272	0.22
ІМТ, кг/м ²	27.5 ± 5.6	28.2 ± 6.7	0.955	0.11
Чоловіча стать, n (%)	28 (68.3)	23 (63.9)	0.683	0.09
ІХС, n (%)	23 (56.1)	15 (41.7)	0.206	0.29
Гіпертензія, n (%)	24 (58.5)	20 (55.6)	0.792	0.06
Цукровий діабет, n (%)	4 (9.8)	5 (13.9)	0.573	0.13
BISAP день 1	0.71 ± 0.78	0.53 ± 0.81	0.236	0.23
SIRS день 1, n (%)	15 (36.6)	11 (30.6)	0.577	0.13

Примітка: дані представлені як $M \pm SD$ або n (%); p-value за Mann-Whitney U тестом для кількісних та χ^2 для категоріальних змінних

Слід зазначити, що показник mCTSI в перший день був доступний лише для 50% пацієнтів, яким виконувалось КТ з внутрішньовенним контрастуванням при

госпіталізації. Серед 36 пацієнтів підгрупи 2b візуалізаційні дані першого дня були наявні у 22 осіб, з яких 17 пройшли КТ-дослідження. Тому інтерпретація різниці mCTSI між підгрупами потребує обережності через імпутацію відсутніх значень.

5.2.2. Розподіл за патернами органної недостатності

Розподіл пацієнтів за патернами продемонстрував помітний зсув у структурі підгрупи 2b порівняно з 1b (табл. 5.3), хоча різниця не досягла статистичної значущості ($\chi^2=4.170$, $p=0.124$).

Таблиця 5.3.

Розподіл пацієнтів за патернами органної недостатності

Патерн	Підгрупа 1b (n=41)	Підгрупа 2b (n=36)	Різниця пропорцій [95% CI]
Ранній респіраторно-ренальний	16 (39.0%)	8 (22.2%)	-16.8% [-35.9; 2.3]
Пізній респіраторний	16 (39.0%)	13 (36.1%)	-2.9% [-22.9; 17.1]
Ранній мультисистемний	9 (22.0%)	15 (41.7%)	19.7% [0.3; 39.1]

Примітка: патерни визначені згідно з алгоритмом, описаним у розділі 4

Розробка патерн-орієнтованого підходу до лікування тяжкого гострого панкреатиту, представлена в попередніх розділах, потребує об'єктивної оцінки клінічної ефективності. У даному розділі проведено порівняльний аналіз результатів лікування двох когорт пацієнтів: ретроспективної підгрупи 1b (n=41), що отримувала стандартне лікування протягом 2014 – 2019 років, та проспективної підгрупи 2b (n=36), у якій застосовувався вдосконалений диференційований алгоритм у період 2022 – 2024 років. Усі пацієнти підгрупи 2b пройшли попередній скринінг на високий ризик розвитку органної недостатності за комплексними критеріями, що забезпечило повну відповідність характеристикам підгрупи 1b.

5.3. Порівняльна характеристика базових показників підгруп

5.3.1. Демографічні та клінічні характеристики

Аналіз базових характеристик продемонстрував достатню співставність підгруп за основними параметрами (табл. 5.4). Середній вік пацієнтів склав 45.9 ± 14.6 років у підгрупі 1b та 48.8 ± 11.6 років у підгрупі 2b ($p=0.272$). Підгрупи були збалансовані за статевим розподілом та коморбідною патологією.

Таблиця 5.4.

Базові демографічні та клінічні характеристики підгруп

Показник	Підгрупа 1b (n=41)	Підгрупа 2b (n=36)	p-value	Стандартизована різниця
Вік, роки	45.9±14.6	48.8±11.6	0.272	0.22
ІМТ, кг/м ²	27.5±5.6	28.2±6.7	0.955	0.11
Чоловіча стать, n (%)	28 (68.3)	23 (63.9)	0.683	0.09
ІХС, n (%)	23 (56.1)	15 (41.7)	0.206	0.29
Гіпертензія, n (%)	24 (58.5)	20 (55.6)	0.792	0.06
Цукровий діабет, n (%)	4 (9.8)	5 (13.9)	0.573	0.13
BISAP день 1	0.71±0.78	0.53±0.81	0.236	0.23
SIRS день 1, n (%)	15 (36.6)	11 (30.6)	0.577	0.13

Примітка: дані представлені як $M \pm SD$ або n (%); p-value за Mann-Whitney U тестом для кількісних та χ^2 для категоріальних змінних

Слід зазначити, що показник mCTSI у перший день був доступний лише для 50% пацієнтів, яким виконувалось КТ з внутрішньовенним контрастуванням при госпіталізації. Серед 36 пацієнтів підгрупи 2b візуалізаційні дані першого дня були наявні у 22 осіб, з яких 17 пройшли КТ-дослідження. Тому інтерпретація різниці mCTSI між підгрупами потребує обережності через імпутацію відсутніх значень.

5.3.2. Розподіл за патернами органної недостатності

Розподіл пацієнтів за патернами продемонстрував помітний зсув у структурі підгрупи 2b порівняно з 1b (табл. 5.5), хоча різниця не досягла статистичної значущості ($\chi^2=4.170$, $p=0.124$).

Таблиця 5.5.

Розподіл пацієнтів за патернами органної недостатності

Патерн	Підгрупа 1b (n=41)	Підгрупа 2b (n=36)	Різниця пропорцій [95% CI]
Ранній респіраторно-ренальний	16 (39.0%)	8 (22.2%)	-16.8% [-35.9; 2.3]
Пізній респіраторний	16 (39.0%)	13 (36.1%)	-2.9% [-22.9; 17.1]
Ранній мультисистемний	9 (22.0%)	15 (41.7%)	19.7% [0.3; 39.1]

Примітка: патерни визначені згідно з алгоритмом, описаним у розділі 4

5.4. Клінічна ефективність удосконаленого алгоритму: основні результати

5.4.1. Вплив на виживання пацієнтів

Первинною метою впровадження патерн-орієнтованого алгоритму було зниження летальності при тяжкому гострому панкреатиті. У підгрупі 1b ретроспективної групи зі стандартним лікуванням померло 5 з 41 пацієнта (12.2%), тоді як у підгрупі 2b основної групи з вдосконаленим алгоритмом – 3 з 36 (8.3%). Хоча абсолютне зниження летальності на 3.9% не досягло статистичної значущості через малу вибірку (Fisher exact test $p=0.717$), важливо розглянути цей результат у контексті розподілу за патернами (табл. 5.6).

Kaplan-Meier аналіз виживання не виявив статистично значущих відмінностей між підгрупами (log-rank $\chi^2=0.023$, $p=0.879$). Медіана виживання не була досягнута в жодній підгрупі через малу кількість подій. Обмежений середній час виживання становив 88.4 днів (95% CI 75.5-101.3) для підгрупи 1b та 70.0 днів (95% CI 55.9-84.1) для підгрупи 2b.

Показовим є те, що при ранньому респіраторно-ренальному патерні в підгрупі з удосконаленим алгоритмом не померло жодного пацієнта (0/8), порівняно з двома летальними випадками в ретроспективній групі (2/16). Це може бути пов'язано з впровадженням надраннього дренивання асцити, що запобігало розвитку абдомінального компартмент-синдрому - основної причини смерті при цьому патерні.

Таблиця 5.6.

Показники летальності та виживання

Показник	Підгрупа 1b (n=41)	Підгрупа 2b (n=36)	p-value
Загальна летальність, n (%)	5 (12.2)	3 (8.3)	0.717*
Середній час виживання, дні [95% CI]	88.4 [75.5-101.3]	70.0 [55.9-84.1]	0.879†
Летальність за патернами:			
Ранній респіраторно-ренальний	2/16 (12.5%)	0/8 (0%)	0.536
Пізній респіраторний	2/16 (12.5%)	1/13 (7.7%)	1.000
Ранній мультисистемний	1/9 (11.1%)	2/15 (13.3%)	1.000

*Примітка: Fisher exact test; †Log-rank test

5.4.2. Профілактика та контроль органної недостатності

Найбільш значущі результати досягнуто у зменшенні частоти та тяжкості органної недостатності. При доведеній однорідності підгруп у підгрупі 2b – лише у 66.7% ($p < 0.0001$) відмічалась органна недостатність, на відміну від пацієнтів з підгрупи 1b групи порівняння з визначеним критерієм – абсолютною наявністю ОН (100%) (табл. 5.7). Персистуюча органна недостатність, яка визначає прогноз, зменшилась з 90.2% до 50.0% ($OR = 0.11$, 95% CI 0.03-0.35, $p < 0.0001$).

Таблиця 5.7.

Характеристики органної недостатності та клінічні результати

Показник	Підгрупа 1b	Підгрупа 2b	OR/Різниця [95% CI]	p-value
Органна недостатність:				
Будь-яка ОН, n (%)	41 (100)	24 (66.7)	-	<0.0001
Персистуюча ОН, n (%)	37 (90.2)	18 (50.0)	0.11 [0.03-0.35]	<0.0001
Рання фаза ОН (≤ 14 діб), n (%)	27 (65.9)	9 (25.0)	0.17 [0.07-0.46]	<0.001
Множинна ОН, n (%)	13 (31.7)	2 (5.6)	0.13 [0.03-0.60]	0.004
Клінічні результати:				
Тривалість госпіталізації, дні	44.1 $\pm$ 28.5	30.2 $\pm$ 21.2	-13.9 [-25.5; -2.3]	0.015*
Тривалість ВІТ, дні	5.8 $\pm$ 5.5	5.1 $\pm$ 7.2	-0.7 [-3.6; 2.2]	0.136*
Інфікований панкреонекроз, n (%)	19 (46.3)	11 (30.6)	RR=0.66 [0.36-1.21]	0.155†
Кількість операцій	1.17 $\pm$ 1.09	0.69 $\pm$ 0.86	-0.48 [-0.93; -0.03]	0.037*

*Примітка: ОН - органна недостатність; *Mann-Whitney U test*; †*Chi-square test*

Практичним результатом покращеного контролю органної недостатності стало значне скорочення тривалості госпіталізації – з 44.1 до 30.2 днів (на 31.5%, $p = 0.015$).

Паралельно відбулась зміна хірургічної парадигми. Кількість відкритих операцій зменшилась на 41% ($p = 0.037$), натомість збільшилась частота мініінвазивних черезшкірних втручань. Це відображає перехід від агресивної ранньої хірургії до контрольованого step-up підходу, коли відкрита операція виконується лише при неефективності мініінвазивних методів.

5.5. Патерн-специфічний аналіз результатів

5.5.1. Ранній респіраторно-ренальний патерн

Для цього патерну характерне раннє ураження нирок з респіраторними порушеннями. Удосконалений алгоритм передбачав надраннє дренування черевної порожнини та профілактичну респіраторну підтримку (табл. 5.8).

Таблиця 5.8.

Терміни втручань та результати при ранньому респіраторно-ренальному патерні

Показник	Підгрупа 1b (n=16)	Підгрупа 2b (n=8)	p-value
Терміни втручань, медіана [IQR] днів:			
Дренування при асцит-перитоніті	8.0 [4.5-11.5]	2.0 [1.5-2.5]	0.018
Дренування перипанкреатичних скупчень	16.0 [16.0-16.0]	16.0 [14.0-23.0]	0.892
Відкрита некректомія/оментобурсостомія	0 [0-0]*	31.0 [21.5-36.0]	0.042
Клінічні результати:			
Респіраторна підтримка на 7 добу, n (%)	4 (25.0)	0 (0)	0.138
Летальність, n (%)	2 (12.5)	0 (0)	0.294
Тривалість госпіталізації, M±SD днів	24.3±8.5	31.0±21.9	0.436

*Примітка: у підгрупі 1b некректомія виконувалась невідкладно при встановленні діагнозу; IQR - інтерквартильний розмах

Ключовою модифікацією стало значно раніше дренування черевної порожнини при асцит-перитоніті (медіана 2 проти 8 днів, $p=0.018$), що дозволило ефективніше контролювати внутрішньочеревний тиск. Водночас, відкрита некректомія відстрочувалась до 31 дня, що відповідає принципам step-up підходу.

5.5.2. Пізній респіраторний патерн

Цей патерн характеризується поступовим розвитком респіраторної недостатності після 7-ї доби. Стратегія лікування базувалась на максимально консервативному підході з мініінвазивними втручаннями (табл. 5.9).

Найважливішим досягненням стало скорочення тривалості госпіталізації на 27.1 день (44.3%, $p=0.009$) та зменшення потреби в респіраторній підтримці на 7-й день з 50% до 15.4% ($p=0.054$). Раніше дренування перипанкреатичних скупчень (18 проти 24.5 днів) сприяло зменшенню частоти інфікування некрозу.

Таблиця 5.9.

Терміни втручань та результати при пізньому респіраторному патерні

Показник	Підгрупа 1b (n=16)	Підгрупа 2b (n=13)	p-value
Терміни втручань, медіана [IQR] днів:			
Дренування при асцит-перитоніті	4.0 [2.5-5.5]	17.0 [9.0-24.5]	0.021
Дренування перипанкреатичних скупчень	24.5 [17.5-37.8]	18.0 [13.0-25.0]	0.342
Черезшкірна аспірація скупчень	19.0 [18.3-26.8]	10.5 [6.8-14.5]	0.087
Відкрита некректомія/оментобурсостомія	31.5 [22.8-49.0]	29.0 [26.0-54.0]	0.756
Частота втручань:			
Пацієнти з дренуванням ПЗ, n (%)	8 (50.0)	9 (69.2)	0.301
Кількість дренувань на пацієнта	0.50±0.73	0.69±0.63	0.459
Клінічні результати:			
Респіраторна підтримка на 7 добу, n (%)	8 (50.0)	2 (15.4)	0.054
Інфікований панкреонекроз, n (%)	7 (43.8)	4 (30.8)	0.472
Летальність, n (%)	2 (12.5)	1 (7.7)	0.678
Тривалість госпіталізації, M±SD днів	61.1±27.2	34.0±23.6	0.009

Примітка: ПЗ - підилункова залоза

5.5.3. Ранній мультисистемний патерн

Найтяжчий патерн зі швидким розвитком мультиорганної недостатності потребував агресивної хірургічної тактики з готовністю до екстрених втручань (табл. 5.10).

Таблиця 5.10.

Терміни втручань та результати при ранньому мультисистемному патерні

Показник	Підгрупа 1b (n=9)	Підгрупа 2b (n=15)	p-value
1	2	3	4
Терміни втручань, медіана [IQR] днів:			
Дренування при асцит-перитоніті	13.0 [4.0-16.0]	5.0 [4.5-5.5]	0.234
Дренування перипанкреатичних скупчень	27.5 [18.3-56.3]	15.5 [4.0-27.5]	0.189
Відкрита некректомія/оментобурсостомія	39.0 [19.0-68.0]	35.0 [22.0-54.0]	0.812
Хірургічна активність:			
Екстрені операції, n (%)	3 (33.3)	9 (60.0)	0.211
Загальна кількість операцій	1.67±1.32	1.87±1.19	0.704

1	2	3	4
Загальна кількість процедур	1.67±1.32	1.87±1.19	0.704
Клінічні результати:			
Персистуюча ОН, n (%)	8 (88.9)	5 (33.3)	0.008
Інфікований панкреонекроз, n (%)	5 (55.6)	5 (33.3)	0.285
Летальність, n (%)	1 (11.1)	2 (13.3)	0.872
Тривалість госпіталізації, M±SD днів	50.2±32.8	26.5±19.3	0.037

Примітка: ОН - органна недостатність

Незважаючи на вищу частоту екстрених операцій у підгрупі 2b (60% проти 33.3%), досягнуто значне зменшення персистуючої органної недостатності (33.3% проти 88.9%, $p=0.008$) та скорочення тривалості госпіталізації на 23.7 дні (47.2%, $p=0.037$).

5.6. Аналіз хірургічної тактики та локальних ускладнень

5.6.1. Структура хірургічних втручань

Таблиця 5.11.

Частота інтервенційних втручань за типами та патернами

Тип втручання	Підгрупа 1b	Підгрупа 2b	IRR [95% CI]*	p-value
Дренування перипанкреатичних скупчень				
Всі патерни	0.46±0.67	0.67±0.59	1.44 [0.81-2.56]	0.214
- Ранній респіраторно-ренальний	0.31±0.60	0.63±0.52	Ref	-
- Пізній респіраторний	0.50±0.73	0.69±0.63	2.48 [1.06-5.84]	0.037
- Ранній мультисистемний	0.56±0.73	0.67±0.62	2.14 [0.87-5.26]	0.096
Аспірація перипанкреатичних скупчень				
Всі патерни	0.17±0.44	0.42±0.69	2.43 [1.02-5.79]	0.045
Дренування плевральної порожнини				
Всі патерни	0.20±0.46	0.19±0.47	0.99 [0.40-2.47]	0.984
Дренування при асцит-перитоніті				
Всі патерни	0.22±0.48	0.39±0.55	1.77 [0.84-3.73]	0.134

Примітка: IRR - Incidence Rate Ratio з Poisson регресії; Ref - референтна категорія

Детальний аналіз хірургічної активності виявив патерн-залежні відмінності в частоті та термінах втручань (табл. 5.11). Використання Poisson регресії дозволило оцінити відносні ризики з урахуванням патернів.

Аналіз продемонстрував збільшення частоти черезшкірних аспірацій у підгрупі 2b (IRR=2.43, p=0.045), що відображає перехід до мініінвазивної тактики. Найбільше збільшення частоти дренувань спостерігалось при пізньому респіраторному патерні (IRR=2.48, p=0.037).

Важливою особливістю вдосконаленого алгоритму стала диференціація підходів залежно від патерну. При ранньому респіраторно-ренальному патерні пріоритетом було надраннє дренування асцити для профілактики абдомінального компартмент-синдрому. При пізньому респіраторному – максимально консервативна тактика з переважанням черезшкірних втручань. При ранньому мультисистемному – готовність до екстрених операцій з першої доби.

5.6.2. Еволюція локальних ускладнень

Динамічний моніторинг локальних ускладнень проводився на 1, 3, 7, 14 та 21 добу (табл. 5.12). Аналіз виявив характерні патерни розвитку рідинних скупчень.

Таблиця 5.12.

Динаміка локальних ускладнень у підгрупах (%)

Ускладнення /День	1b (n=41)					2b (n=36)				
	D1	D3	D7	D14	D21	D1	D3	D7	D14	D21
APFC	46.4	47.1	27.3	36.0	-	54.5	35.3	58.8*	47.1	-
ANC	42.9	41.2	59.1	60.0	-	40.9	64.7	41.2	52.9	-
WON	3.6	5.9	4.5	-	-	4.5	0	0	-	-
Плевральний випіт	28.6	64.7	63.6	60.0	58.5	22.7	52.9	52.9	52.9	50.0
Асцит- перитоніт	57.1	47.1	50.0	48.0	46.3	50.0	58.8	58.8	58.8	47.2

Примітка: APFC – гострі перипанкреатичні рідинні скупчення; ANC – гострі некротичні скупчення; WON – відмежований некроз; D – день; * p<0.05 при порівнянні між підгрупами

У підгрупі 2b спостерігалось збільшення частоти APFC на 7-й день (58.8% проти 27.3%, p=0.034), що може відображати більш детальний моніторинг та раннє

виявлення скупчень. Важливо, що частота трансформації в WON була мінімальною в обох підгрупах.

Детальний аналіз за патернами виявив різну динаміку ускладнень. При ранньому респіраторно-ренальному патерні максимальна частота асцит-перитоніту спостерігалась на 1 – 3 добу (75% пацієнтів), що обґрунтовувало раннє дренування. При пізньому респіраторному патерні пік формування ANC припадав на 7 – 14 добу (до 70%), що визначало терміни дренувань. При ранньому мультисистемному патерні ускладнення розвивались хаотично, часто потребуючи екстрених втручань.

5.7. Оцінка залежності ефективності лікування від патерну ОН

5.7.1. Стратифікований аналіз летальності

Для розуміння механізмів ефективності вдосконаленого алгоритму критично важливо було оцінити, чи однаково він працює для всіх патернів органної недостатності. Стратифікований аналіз за методом Кохрана-Ментела-Хензеля (СМН) дозволив контролювати вплив патернів при оцінці ефекту лікування (табл. 5.13).

Таблиця 5.13.

Стратифікований аналіз летальності за методом СМН

Патерн	Летальність		OR [95% CI]	χ^2	p-value
	1b	2b			
Ранній респіраторно-ренальний	2/16	0/8	-	1.07	1.000
Пізній респіраторний	2/16	1/13	0.60 [0.05-7.31]	0.39	0.536
Ранній мультисистемний	1/9	2/15	1.22 [0.09-15.87]	0.25	0.615
Спільна оцінка (МН OR)			1.97 [0.32-14.12]	0.185	0.469

Примітка: СМН - Cochran-Mantel-Haenszel; МН OR - Mantel-Haenszel odds ratio

Стратифікований аналіз не виявив статистично значущого впливу лікувальної стратегії на летальність після контролю за патернами (МН OR=1.97, 95% CI 0.32-14.12, p=0.469). Широкий довірчий інтервал відображає недостатню статистичну потужність через малу кількість подій.

5.7.2. Аналіз тривалості госпіталізації за патернами

Для детального розуміння патерн-специфічної ефективності проведено багатофакторний аналіз тривалості госпіталізації. Модель коваріаційного аналізу

(Analysis of Covariance – ANCOVA) з forward-відбором предикторів виявила, що єдиним значущим фактором була взаємодія підгрупа×патерн (табл. 5.14).

Таблиця 5.14.

Скориговані різниці тривалості госпіталізації між підгрупами в межах патернів

Патерн	1b, LS-mean (дні)	2b, LS-mean (дні)	$\Delta=1b-2b$ (дні)	p (Tukey)
Ранній респіраторно-ренальний	23.6	31.0	-7.4	0.974
Пізній респіраторний	61.1	34.0	+27.1	0.023
Ранній мультисистемний	50.2	26.5	+23.7	0.141

Примітка: LS-mean – least squares mean з ANCOVA; модель $R^2=0.303$, $F(5,71)=6.179$, $p<0.0001$; додатне Δ означає довшу тривалість у 1b

Модель пояснювала 30.3% варіабельності тривалості госпіталізації.

При пізньому респіраторному патерні досягнуто найбільше скорочення госпіталізації – на 27 днів (з 61 до 34 днів, $p=0.023$). Це пояснюється тим, що саме для цього патерну максимально консервативна тактика з відстроченими мініінвазивними втручаннями виявилась оптимальною. Раніше ці пацієнти часто піддавались необґрунтовано ранній некректомії, що призводило до тривалого і складного післяопераційного періоду.

При ранньому мультисистемному патерні спостерігалась тенденція до скорочення на 24 дні (з 50 до 27 днів, $p=0.141$). Хоча різниця не досягла статистичної значущості через малу кількість пацієнтів, клінічно це дуже важливий результат. Готовність до екстрених операцій із першої доби та агресивна хірургічна тактика дозволили швидше стабілізувати цих найтяжчих пацієнтів.

При ранньому респіраторно-ренальному патерні різниці в тривалості госпіталізації не виявлено (-7 днів, $p=0.974$). Це може здаватись негативним результатом, але насправді відображає успішну профілактику летальності. У ретроспективній групі ці пацієнти або швидко помирали (звідси коротка госпіталізація), або одужували після тривалого лікування. У проспективній підгрупі основної групи всі вижили, але потребували адекватного часу для одужання.

Такий диференційований ефект підтверджує правильність патерн-орієнтованого підходу: універсальний протокол не може бути однаково ефективним

для гетерогенної популяції пацієнтів із тяжким панкреатитом. Індивідуалізація тактики відповідно до патерну органної недостатності дозволяє оптимізувати результати для кожної категорії пацієнтів.

5.8. Економічний аналіз

Через відсутність прямих даних про вартість лікування, економічний аналіз базувався на опосередкованих маркерах використання ресурсів (табл. 5.15).

Таблиця 5.15.

Опосередковані маркери економічних витрат

Показник	Підгрупа 1b	Підгрупа 2b	Різниця [95% СІ]	p-value
Ліжко-дні у ВІТ	5.8±5.5	5.1±7.2	-0.7 [-3.6; 2.2]	0.136
Загальні ліжко-дні	44.1±28.5	30.2±21.2	-13.9 [-25.5; -2.3]	0.015
Кількість операцій	1.17±1.09	0.69±0.86	-0.48 [-0.93; -0.03]	0.037
Загальна кількість процедур	1.37±1.30	1.75±1.23	+0.38 [-0.20; 0.96]	0.197
Повторні КТ-дослідження	2.8±1.2	2.4±1.0	-0.4 [-0.9; 0.1]	0.112

Основна економія досягалась за рахунок скорочення загальної тривалості госпіталізації на 13.9 днів (31.5%) та зменшення кількості операцій на 41%.

5.9. Висновки до розділу 5

1. Запровадження патерн-орієнтованого алгоритму лікування тяжкого гострого панкреатиту продемонструвало клінічну ефективність, що проявилась у зменшенні частоти органної недостатності з 100% до 66.7% ($p < 0.0001$) та скороченні тривалості госпіталізації на 13.9 днів (31.5%, $p = 0.015$).
2. Ефективність удосконаленого алгоритму була патерн-специфічною: найбільше скорочення тривалості госпіталізації досягнуто при пізньому респіраторному патерні (27.1 день, 44.3%, $p = 0.023$), тенденція до покращення спостерігалась при ранньому мультисистемному патерні (23.7 дні, 47.2%, $p = 0.141$).
3. Диференційований підхід до термінів втручань забезпечив оптимізацію хірургічної тактики: раннє дренивання асцит-перитоніту при респіраторно-ренальному патерні (2 проти 8 днів, $p = 0.018$), збільшення частоти мініінвазивних втручань при пізньому респіраторному патерні, готовність до екстрених операцій при мультисистемному патерні.

4. Частота процедурних ускладнень залишалась порівнянною між підгрупами, що свідчить про безпеку вдосконаленого алгоритму при його вищій ефективності.

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене дослідження базувалось на аналізі результатів лікування 169 пацієнтів з помірно-тяжким та тяжким гострим панкреатитом, що дозволило вирішити важливе наукове завдання – розробити патерн-орієнтований підхід до прогнозування та лікування органної недостатності при даній патології.

6.1. Концепція патернів органної недостатності

Ключовим результатом дослідження стала ідентифікація трьох характерних патернів органної недостатності методом агломераційної ієрархічної кластеризації [169, 170]. Виділені патерни – ранній респіраторно-ренальний (39.0%), пізній респіраторний (39.0%) та ранній мультисистемний (22.0%) – продемонстрували статистично значущі відмінності за часом виникнення (медіана 10.3, 38.5 та 3.0 діб відповідно, $p < 0.0001$), залученими системами органів та клінічними результатами [171, 172].

Валідація патернів методом факторного аналізу змішаних даних підтвердила їх об'єктивність із квадратичним навантаженням 0.703, що свідчить про високу дискримінаційну здатність. П'ятифакторна модель пояснювала 41.8% загальної варіабельності, при цьому перший фактор, асоційований із загальною тяжкістю захворювання, мав найвище навантаження для відкритої некректомії (0.704), тривалості ВІТ (0.671) та інфікованого панкреонекрозу (0.662).

Виявлений APFC-парадокс – частіший розвиток простих перипанкреатичних скупчень у пацієнтів без ОН (61.5% проти 27.3% на 7 добу, $p = 0.041$) при прискореній прогресії до некротичних скупчень при наявності ОН – вказує на принципові відмінності в патогенетичних механізмах формування локальних ускладнень залежно від системної відповіді організму [6, 173].

6.2. Прогностичні маркери та модель ранньої стратифікації

Середній об'єм тромбоцитів виявився найбільш інформативним раннім предиктором органної недостатності [174-176]. При пороговому значенні $MPV \geq 11.8$ фл досягалась чутливість 77.3% та специфічність 80.0% ($AUC = 0.816$, $p < 0.001$) для прогнозування ранньої ОН. Серед пацієнтів з підвищеним MPV органна недостатність розвивалась у 81.6% випадків проти 34.4% при нормальних значеннях.

Важливо, що летальність спостерігалась виключно у пацієнтів з підвищеним MPV (21.1%, $p=0.005$).

Парадоксальне підвищення лімфоцитів периферичної крові виявилось другим за значущістю предиктором [177]. Для виникнення ОН оптимальний поріг становив $>1.6 \times 10^9/\text{л}$ ($\text{AUC}=0.718$), для мультиорганної – $>1.889 \times 10^9/\text{л}$ ($\text{AUC}=0.746$). Цей феномен може відображати особливості імунної відповіді при системному запаленні, коли як лімфопенія при сепсисі, так і реактивний лімфоцитоз асоціюються з несприятливим прогнозом [177, 178].

Розроблена двоетапна прогностична модель вирішила головну проблему недостатньої чутливості первинного скринінгу. Перший етап із комплексними критеріями ($\text{ЧСС} > 88$ уд/хв, $\text{SIRS} \geq 1$, $\text{BISAP} \geq 1$, $\text{ACT} > 54$ Од/л, загальний білок < 64 г/л) забезпечив чутливість 94.9% для виявлення ОН [162, 179, 180]. Другий етап – ієрархічний алгоритм диференціації патернів – дозволив успішно класифікувати 74.5% пацієнтів порівняно з 33.3% при використанні оригінальної CHAID-моделі [181, 182].

6.3. Патерн-специфічна хірургічна тактика

Кожен патерн потребував унікального підходу до термінів та обсягу хірургічних втручань. При ранньому респіраторно-ренальному патерні критичним виявилось надраннє дренування черевної порожнини (медіана 3.9 проти 8.0 діб в ретроспективній групі, $p=0.018$), що дозволило елімінувати летальність (0% проти 12.5%). Високий внутрішньочеревний тиск у перші дні захворювання при цьому патерні обумовлював необхідність агресивної декомпресії для профілактики абдомінального компартмент-синдрому [150, 151, 183, 184].

Пізній респіраторний патерн продемонстрував оптимальну відповідь на максимально консервативну тактику з переважанням мініінвазивних втручань [34, 56, 185]. Всі пацієнти з цим патерном (100%) потребували мініінвазивних процедур, але відкрита некректомія виконувалась лише у 43.8% з максимальним відстроченням до 31.5 діб. Це забезпечило найкраще скорочення тривалості госпіталізації – на 27.1 день (44.3%, $p=0.023$).

Ранній мультисистемний патерн характеризувався найскладнішою тактикою через мультиорганне ураження та хаотичний розвиток ускладнень. Незважаючи на збільшення частоти екстрених операцій до 60%, досягнуто зменшення персистуючої ОН з 88.9% до 33.3% ($p=0.008$) та скорочення госпіталізації на 23.7 дні (47.2%) [186].

6.4. Клінічна ефективність патерн-орієнтованого підходу

Впровадження диференційованого алгоритму продемонструвало комплексний позитивний ефект. Частота органної недостатності знизилась з 100% до 66.7% ($p<0.0001$), що означає профілактичний ефект у третини пацієнтів високого ризику [44, 187]. Персистуюча ОН, яка визначає прогноз, зменшилась з 90.2% до 50.0% ($OR=0.11$, 95% CI 0.03-0.35, $p<0.0001$).

Зміна хірургічної парадигми від ранніх відкритих втручань до контрольованого step-up підходу призвела до зменшення кількості операцій на 41% ($p=0.037$) при одночасному збільшенні частоти черезшкірних аспірацій пери/панкреатичних рідинних скупчень у 2,43 рази ($p=0.045$). Це відображає перехід до менш травматичних методик з кращими результатами.

Економічна ефективність забезпечувалась скороченням тривалості госпіталізації на 13.9 днів (31.5%, $p=0.015$) при збереженні порівнянної тривалості перебування у ВІТ (5.8 проти 5.1 доби, $p=0.136$).

6.5. Роль тиреоїдного профілю

Тиреоїдний профіль продемонстрував додаткову диференційну цінність. Виявлені патерн-специфічні відмінності для Т4 ($p=0.087$) та ТТГ ($p=0.061$) дозволили класифікувати 4 з 5 невизначених пацієнтів, досягнувши 98% загальної класифікації. Найнижчі показники Т4 (16.470 ± 1.017 нмоль/л) при ранньому респіраторно-ренальному патерні відповідають концепції еутиреоїдного патологічного синдрому при критичних станах.

6.6. Обмеження дослідження

Основними обмеженнями є відносно невелика вибірка ($n=169$), одноцентровий характер дослідження та ретроспективно-проспективний дизайн. Широкі довірчі інтервали для деяких показників, особливо для раннього мультисистемного патерну

(n=9 в підгрупі 1b), потребують обережної інтерпретації. Відсутність зовнішньої валідації на незалежній популяції обмежує можливість екстраполяції результатів.

6.7. Перспективи подальших досліджень

Необхідне проведення багатоцентрового проспективного дослідження для валідації запропонованого алгоритму. Перспективним є вивчення молекулярних механізмів формування різних патернів ОН, дослідження генетичних предикторів та розробка автоматизованих систем підтримки прийняття рішень на основі штучного інтелекту.

ВИСНОВКИ

1. У хворих з тяжким гострим панкреатитом встановлено високу прогностичну цінність $MPV \geq 11.8$ фл ($AUC=0.816$, $p<0.001$) для ранньої органної недостатності з чутливістю 77.3% та специфічністю 80.0%, лімфоцитів $>1.6 \times 10^9/\text{л}$ ($AUC=0.718$, $p<0.001$) для виникнення ОН та лімфоцитів $>1.889 \times 10^9/\text{л}$ ($AUC=0.746$, $p=0.001$) для мультиорганної недостатності.
2. На основі комплексного аналізу ідентифіковано три патерни органної недостатності: ранній респіраторно-ренальний (39.0%), пізній респіраторний (39.0%) та ранній мультисистемний (22.0%), що достовірно відрізняються за часом виникнення (медіана 10.3, 38.5 та 3.0 діб відповідно, $p<0.001$), залученими системами органів, характером локальних ускладнень та тривалістю госпіталізації (23.6, 61.1 та 50.2 діб відповідно, $p<0.001$).
3. Розроблена двоетапна прогностична модель з комплексними критеріями першого етапу та ієрархічним алгоритмом диференціації патернів забезпечила підвищення чутливості виявлення ОН з 46.2% до 94.9%, успішну класифікацію 74.5% пацієнтів за патернами (проти 33.3% оригінальної моделі) із загальною точністю 84.3%.
4. Запропонована персоналізована патерн-орієнтована хірургічна тактика з диференційованим застосуванням step-up підходу дозволила збільшити частоту черезшкірних аспірацій рідинних скупчень у 2.43 рази ($p=0.045$), зменшити кількість оперативних втручань на 41% ($p=0.037$) з оптимізацією термінів втручань для кожного патерну.
5. Впровадження патерн-орієнтованого підходу запобігло розвитку органної недостатності у 33.3% пацієнтів високого ризику, знизило частоту персистуючої ОН з 90.2% до 50.0% ($p<0.0001$), мультиорганної ОН з 31.7% до 5.6% ($p=0.004$), скоротило тривалість госпіталізації на 13.9 днів (31.5%, $p=0.015$) та летальності на 3.9% ($p=0.717$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При госпіталізації пацієнтів з гострим панкреатитом необхідно в перші 6 годин визначити MPV, рівень лімфоцитів, креатиніну, АСТ, загального білка та оцінити наявність SIRS і розрахувати BISAP для стратифікації ризику органної недостатності.

2. Для первинного скринінгу використовувати комплексні критерії високого ризику: ЧСС >88 уд/хв, SIRS $\geq$ 1, BISAP $\geq$ 1, АСТ>54 Од/л, загальний білок<64 г/л. При наявності хоча б одного критерію проводити диференціацію патерну органної недостатності.

3. Алгоритм визначення патерну:

- При ЧСС <85 уд/хв + артеріальна гіпертензія → ранній мультисистемний патерн.
- При ЧСС >95 уд/хв + креатинін >102 мкмоль/л → ранній респіраторно-ренальний патерн.
- При ЧСС >95 уд/хв + креатинін $\leq$ 102 мкмоль/л + SIRS → пізній респіраторний патерн.

4. Патерн-специфічна хірургічна тактика:

- **Ранній респіраторно-ренальний:** готовність до дренивання черевної порожнини з 2-3 доби, профілактична респіраторна підтримка, моніторинг внутрішньочеревного тиску кожні 6 годин.
- **Пізній респіраторний:** максимально консервативна тактика до 14 доби, переважання мініінвазивних втручань, дренивання панкреатичних скупчень при ознаках інфікування після 3 тижня.
- **Ранній мультисистемний:** госпіталізація у ВІТ, готовність до екстрених операцій з першої доби, агресивне дренивання асцити на 2 тижні.

5. **Динамічний моніторинг** пацієнтів з низьким ризиком розвитку ОН з переоцінкою на 7 та 14 добу. Критерії рестратифікації: поява SIRS, зниження гемоглобіну >20 г/л від вихідного, підвищення SII >2000.

6. **При невизначених випадках** (до 10% пацієнтів) використовувати тиреоїдний профіль як додатковий диференційний критерій: $T_4 \leq 21.4$ нмоль/л та $TSH \leq 1.5$ мМО/л вказують на ранній респіраторно-ренальний патерн.

7. **Документування** всіх етапів алгоритму в історії хвороби з обґрунтуванням визначеного патерну та обраної тактики для забезпечення спадкоємності лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Colvin SD, Smith EN, Morgan DE, Porter KK. Acute pancreatitis: an update on the revised Atlanta classification. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(5):1222-31. doi: 10.1007/s00261-019-02214-w.
2. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017;17(2):155-65. doi: 10.1016/j.pan.2017.01.005.
3. Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut*. 1993;34(9):1255-60. doi: 10.1136/gut.34.9.1255.
4. Soreide K, Barreto SG, Pandanaboyana S. Severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2024;111(8). doi: 10.1093/bjs/znae170.
5. Matta B, Gougol A, Gao X, Reddy N, Talukdar R, Kochhar R, et al. Worldwide Variations in Demographics, Management, and Outcomes of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1567-75 e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.017.
6. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
7. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1254-63. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.073.
8. Leppaniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019;14:27. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0.
9. Perez A, Whang EE, Brooks DC, Moore FD, Jr., Hughes MD, Sica GT, et al. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas*. 2002;25(3):229-33. doi: 10.1097/00006676-200210000-00003.
10. Olesen SS, Drewes AM, Novovic S, Nojgaard C. The sentinel acute pancreatitis event hypothesis revisited. *Pancreatology*. 2019;19(4):614-5. doi: 10.1016/j.pan.2019.03.007.
11. Capurso G, Ponz de Leon Pisani R, Lauri G, Archibugi L, Hegyi P, Papachristou GI, et al. Clinical usefulness of scoring systems to predict severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis with pre and post-test probability assessment. *United European Gastroenterol J*. 2023;11(9):825-36. doi: 10.1002/ueg2.12464.
12. Gullo L, Migliori M, Olah A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas*. 2002;24(3):223-7. doi: 10.1097/00006676-200204000-00003.
13. Nikkola A, Nikkola J, Kari E, Roponen A, Tapaninaho A, Sand J, et al. The incidence and etiology of acute pancreatitis in Finland have changed - A population-based study in 2014-2015. *Pancreatology*. 2021;21:S41-S2. doi: 10.1016/j.pan.2021.05.113.
14. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2021;325(4):382-90. doi: 10.1001/jama.2020.20317.

15. Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, Bersch VP, Osvaldt AB. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2019;21(3):259-67. doi: 10.1016/j.hpb.2018.08.003.
16. Papachristou GI, Machicado JD, Stevens T, Goenka MK, Ferreira M, Gutierrez SC, et al. Acute pancreatitis patient registry to examine novel therapies in clinical experience (APPRENTICE): an international, multicenter consortium for the study of acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(1):106-13. doi: 10.20524/aog.2016.0109.
17. Le Moli R, Vella V, Tumino D, Piticchio T, Naselli A, Belfiore A, et al. Inflammasome activation as a link between obesity and thyroid disorders: Implications for an integrated clinical management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:959276. doi: 10.3389/fendo.2022.959276.
18. Seppanen H, Puolakkainen P. Classification, Severity Assessment, and Prevention of Recurrences in Acute Pancreatitis. *Scand J Surg*. 2020;109(1):53-8. doi: 10.1177/1457496920910007.
19. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgstrom A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(9):831-7. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00355-6.
20. Hallensleben ND, Umans DS, Bouwense SA, Verdonk RC, Romkens TE, Witteman BJ, et al. The diagnostic work-up and outcomes of 'presumed' idiopathic acute pancreatitis: A post-hoc analysis of a multicentre observational cohort. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(3):340-50. doi: 10.1177/2050640619890462.
21. Umans DS, Timmerhuis HC, Anten MGF, Bhalla A, Bijlsma RA, Boxhoorn L, et al. Prospective multicentre study of indications for surgery in patients with idiopathic acute pancreatitis following endoscopic ultrasonography (PICUS). *Br J Surg*. 2023;110(12):1877-82. doi: 10.1093/bjs/znad318.
22. Aronen A, Guilabert L, Hadi A, Kiudelis V, Panaitescu A, Wlodarczyk B, et al. Idiopathic acute pancreatitis (IAP)-a review of the literature and algorithm proposed for the diagnostic work-up of IAP. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2024;9:71. doi: 10.21037/tgh-23-125.
23. Turunen A, Kuuliala A, Penttila A, Kaukonen KM, Mustonen H, Pettila V, et al. Time course of signaling profiles of blood leukocytes in acute pancreatitis and sepsis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020;80(2):114-23. doi: 10.1080/00365513.2019.1700548.
24. Guo J, Li Z, Tang D, Zhang J. Th17/Treg imbalance in patients with severe acute pancreatitis: Attenuated by high-volume hemofiltration treatment. *Medicine*. 2020;99(31).
25. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):2008-23. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.041.
26. Zaman S, Gorelick F. Acute pancreatitis: pathogenesis and emerging therapies. *J Pancreatol*. 2024;7(1):10-20. doi: 10.1097/JP9.0000000000000168.
27. Piplani H, Marek-Iannucci S, Sin J, Hou J, Takahashi T, Sharma A, et al. Simvastatin induces autophagic flux to restore cerulein-impaired phagosome-lysosome fusion in acute pancreatitis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(11):165530. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.08.006.

28. Spanier BW, Nio Y, van der Hulst RW, Tuynman HA, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch Observational Multicenter Study. *Pancreatology*. 2010;10(2-3):222-8. doi: 10.1159/000243731.
29. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(4):612-9. doi: 10.1038/ajg.2011.438.
30. Isenmann R, BÜChler M, Uhl W, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. Pancreatic Necrosis: An Early Finding in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 1993;8(3):358-61.
31. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174(2):331-6. doi: 10.1148/radiology.174.2.2296641.
32. Verdonk RC, Sternby H, Dimova A, Ignatavicius P, Koiva P, Penttilä AK, et al. Short article: Presence, extent and location of pancreatic necrosis are independent of aetiology in acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(3):342-5. doi: 10.1097/MEG.0000000000001053.
33. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2009;96(3):267-73. doi: 10.1002/bjs.6447.
34. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1491-502. doi: 10.1056/NEJMoa0908821.
35. Malmstrom ML, Hansen MB, Andersen AM, Ersboll AK, Nielsen OH, Jorgensen LN, et al. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis: inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41(2):271-7. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182240552.
36. Kaidashev I, Avramenko Y, Izmailova O, Shlykova O, Dubuske L. Interleukin-26 is a Novel Biomarker for Asthma Inflammation Associated with Systemic Inflammation and Lung Function in Obese Asthmatics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;147(2). doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.220.
37. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93(6):738-44. doi: 10.1002/bjs.5290.
38. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteale KJ, et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(11):1247-51. doi: 10.1016/j.cgh.2009.08.012.
39. Avramenko Y, Izmailova O, Shlykova O, Kaidashev I. Interleukin-26 is associated with the level of systemic inflammation and lung functions in obese and non-obese moderate-to-severe asthmatic patients. *Adv Respir Med*. 2022. doi: 10.5603/ARM.a2022.0006.
40. Wetterholm E, Linders J, Merza M, Regner S, Thorlacius H. Platelet-derived CXCL4 regulates neutrophil infiltration and tissue damage in severe acute pancreatitis. *Transl Res*. 2016;176:105-18. doi: 10.1016/j.trsl.2016.04.006.

41. Abdulla A, Awla D, Hartman H, Weiber H, Jeppsson B, Regner S, et al. Platelets regulate P-selectin expression and leukocyte rolling in inflamed venules of the pancreas. *Eur J Pharmacol.* 2012;682(1-3):153-60. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.02.014.
42. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy.* 2018;50(5):524-46. doi: 10.1055/a-0588-5365.
43. Hsu HL, Leppaniemi AK, Lehtonen TM, Puolakkainen PA, Mentula PJ. Short- and long-term survival after severe acute pancreatitis: A retrospective 17 years' cohort study from a single center. *J Crit Care.* 2019;53:81-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.06.001.
44. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2010;139(3):813-20. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.010.
45. Working Group IAPAAPAG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13(4 Suppl 2):e1-15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063.
46. Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2016;16(5):698-707. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.004.
47. Halonen KI, Pettila V, Leppaniemi AK, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 2002;30(6):1274-9. doi: 10.1097/00003246-200206000-00019.
48. Machado JD, Gougol A, Tan X, Gao X, Paragomi P, Pothoulakis I, et al. Mortality in acute pancreatitis with persistent organ failure is determined by the number, type, and sequence of organ systems affected. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(2):139-49. doi: 10.1002/ueg2.12057.
49. Cardenas-Jaen K, Archibugi L, Poropat G, Korpela T, Maisonneuve P, Aparicio JR, et al. Chronic use of statins and acetylsalicylic acid and incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography acute pancreatitis: A multicenter, prospective, cohort study. *Dig Endosc.* 2021;33(4):639-47. doi: 10.1111/den.13801.
50. Metri A, Bush N, Singh VK. Predicting the severity of acute pancreatitis: Current approaches and future directions. *Surg Open Sci.* 2024;19:109-17. doi: 10.1016/j.sopen.2024.03.012.
51. Gurusamy KS, Debray TPA, Rompianesi G. Prognostic models for predicting the severity and mortality in people with acute pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018. doi: 10.1002/14651858.Cd013026.
52. Kaushik M, Dubey A, Jain R, Rathore A, Pathak AJIJAM. Prospective evaluation of the BISAP score and its correlation with Marshall score in predicting severity of organ failure in acute pancreatitis. 2017;4(2):534-9.
53. Сусак Я, Ткаченко О, Сківка Л, Хоменко І, Дирда О, Пахолюк СХУ. Лікування хворих на гострий некротичний панкреатит/парапанкреатит. 2015(2):42-6.
54. Karki S, Karki B, Thapa S, Shrestha R, Poudel BN, Shrestha RJJoPAoHS. Accuracy of bedside index for severity in acute pancreatitis 'BISAP' score in predicting outcome of acute pancreatitis. 2020;7(2):70-6.

55. Mouli VP, Sreenivas V, Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;144(2):333-40 e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.004.
56. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2020;396(10252):726-34. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6.
57. Susak YM, Opalchuk K, Tkachenko O, Rudyk M, Skivka L. Routine laboratory parameters in patients with necrotizing pancreatitis by the time of operative pancreatic debridement: Food for thought. *World J Gastrointest Surg*. 2022;14(1):64-77. doi: 10.4240/wjgs.v14.i1.64.
58. Rau BM, Schäfer C. Clinical Assessment and Biochemical Markers to Objectify Severity and Prognosis. *The Pancreas*. 2023. p. 176-84.
59. Dumnicka P, Mazur-Laskowska M, Ceranowicz P, Sporek M, Kolber W, Tisonczyk J, et al. Acute Changes in Serum Creatinine and Kinetic Glomerular Filtration Rate Estimation in Early Phase of Acute Pancreatitis. *J Clin Med*. 2022;11(20). doi: 10.3390/jcm11206159.
60. Chicco D, Jurman G. Machine learning can predict survival of patients with heart failure from serum creatinine and ejection fraction alone. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20(1):16. doi: 10.1186/s12911-020-1023-5.
61. Wang C, Zhang J, Liu L, Qin W, Luo N. Early Predictive Value of Presepsin for Secondary Sepsis and Mortality in Intensive Care Unit Patients with Severe Acute Pancreatitis. *Shock*. 2023;59(4):560-8. doi: 10.1097/SHK.0000000000002088.
62. Atkinson DE, Bourke E. Metabolic aspects of the regulation of systemic pH. *Am J Physiol*. 1987;252(6 Pt 2):F947-56. doi: 10.1152/ajprenal.1987.252.6.F947.
63. Сиплиний ВО, Грінченко СВ, Робак ВІ, Курбатов ВО, Євтушенко ДВ, Драна Л. Ранні клінічні маркери тяжкості перебігу гострого некротичного панкреатиту. 2020.
64. Husic-Selimovic A, Bijedic N, Sofic A, Selimagic A, Vanis N, Jahic R, et al. Prediction of Surgical Treatment in Acute Pancreatitis Using Biochemical and Clinical Parameters. *Med Arch*. 2023;77(1):29-33. doi: 10.5455/medarh.2023.77.29-33.
65. Kerekes L, Arkossy P, Altorjay I, Huszka M, Kappelmayer J, Toth P, et al. Evaluation of hemostatic changes and blood antioxidant capacity in acute and chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2001;48(42):1746-9.
66. Pogorzelska K, Kretowska A, Krawczuk-Rybak M, Sawicka-Zukowska M. Characteristics of platelet indices and their prognostic significance in selected medical condition - a systematic review. *Adv Med Sci*. 2020;65(2):310-5. doi: 10.1016/j.advms.2020.05.002.
67. Zusso M, Lunardi V, Franceschini D, Pagetta A, Lo R, Stifani S, et al. Ciprofloxacin and levofloxacin attenuate microglia inflammatory response via TLR4/NF- κ B pathway. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):148. doi: 10.1186/s12974-019-1538-9.
68. Bakogiannis C, Sachse M, Stamatelopoulos K, Stellos K. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine*. 2019;122:154-7. doi: 10.1016/j.cyto.2017.09.013.

69. Burstein SA, Peng J, Friese P, Wolf RF, Harrison P, Downs T, et al. Cytokine-induced alteration of platelet and hemostatic function. *Stem Cells*. 1996;14 Suppl 1:154-62. doi: 10.1002/stem.5530140720.
70. Mimidis K, Papadopoulos V, Kotsianidis J, Filippou D, Spanoudakis E, Bourikas G, et al. Alterations of platelet function, number and indexes during acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2004;4(1):22-7. doi: 10.1159/000077024.
71. Zeng L, Cai X, Chen J, Jin G, Zheng Y. Role of mean platelet volume in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):592. doi: 10.1186/s12884-020-03295-y.
72. Kefeli A, Basyigit S, Ozgur Yeniova A, Kucukazman M, Nazligul Y, Aktas B. Platelet Number and Indexes during Acute Pancreatitis. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2014;4(2):67-9. doi: 10.5005/ip-journals-10018-1104.
73. Jomrich G, Gruber ES, Winkler D, Hollenstein M, Gnant M, Sahora K, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Poor Survival in Pancreatic Cancer Patients Undergoing Resection. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(3):610-8. doi: 10.1007/s11605-019-04187-z.
74. Lu L, Feng Y, Liu YH, Tan HY, Dai GH, Liu SQ, et al. The Systemic Immune-Inflammation Index May Be a Novel and Strong Marker for the Accurate Early Prediction of Acute Kidney Injury in Severe Acute Pancreatitis Patients. *J Invest Surg*. 2022;35(5):962-6. doi: 10.1080/08941939.2021.1970864.
75. Budvytyte R, Milasiute A, Vitkus D, Strupas K, Gulla A, Sakinyte I, et al. Tethered Lipid Membranes as a Nanoscale Arrangement towards Non-Invasive Analysis of Acute Pancreatitis. *Biomedicines*. 2021;9(7). doi: 10.3390/biomedicines9070755.
76. Papachristou GI, Sass DA, Avula H, Lamb J, Lokshin A, Barmada MM, et al. Is the monocyte chemotactic protein-1 -2518 G allele a risk factor for severe acute pancreatitis? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(5):475-81. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00163-1.
77. Bishehsari F, Sharma A, Stello K, Toth C, O'Connell MR, Evans AC, et al. TNF-alpha gene (TNFA) variants increase risk for multi-organ dysfunction syndrome (MODS) in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2012;12(2):113-8. doi: 10.1016/j.pan.2012.02.014.
78. Komara NL, Paragomi P, Greer PJ, Wilson AS, Breze C, Papachristou GI, et al. Severe acute pancreatitis: capillary permeability model linking systemic inflammation to multiorgan failure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020;319(5):G573-G83. doi: 10.1152/ajpgi.00285.2020.
79. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock*. 2006;26(3):245-53. doi: 10.1097/01.shk.0000225415.5969694.ce.
80. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Levy P, Maravi-Poma E, Petrov MS, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. 2012;256(6):875-80. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256f778.
81. Shaheen MA, Akhtar AJ. Organ failure associated with acute pancreatitis in African-American and Hispanic patients. *J Natl Med Assoc*. 2007;99(12):1402-6.

82. Kirby JM, Vora P, Midia M, Rawlinson J. Vascular complications of pancreatitis: imaging and intervention. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(5):957-70. doi: 10.1007/s00270-007-9138-y.
83. Koo BC, Chinogureyi A, Shaw AS. Imaging acute pancreatitis. *Br J Radiol*. 2010;83(986):104-12. doi: 10.1259/bjr/13359269.
84. Nicholson AA, Patel J, McPherson S, Shaw DR, Kessel D. Endovascular treatment of visceral aneurysms associated with pancreatitis and a suggested classification with therapeutic implications. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(8):1279-85. doi: 10.1097/01.RVI.0000231948.08617.04.
85. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algul H, Habtezion A. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1212-26. doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.071.
86. Jia M, Xu X, Zhou S, Liu H, Zhao Y, Xu Y, et al. Prediction of acute lung injury in severe acute pancreatitis by routine clinical data. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2023;35(1):36-44. doi: 10.1097/MEG.0000000000002458.
87. Fei Y, Gao K, Li WQ. Artificial neural network algorithm model as powerful tool to predict acute lung injury following to severe acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2018;18(8):892-9. doi: 10.1016/j.pan.2018.09.007.
88. Fei Y, Gao K, Li W-q. Prediction and evaluation of the severity of acute respiratory distress syndrome following severe acute pancreatitis using an artificial neural network algorithm model. *HPB*. 2019;21(7):891-7.
89. Zou K, Ren W, Huang S, Jiang J, Xu H, Zeng X, et al. The role of artificial neural networks in prediction of severe acute pancreatitis associated acute respiratory distress syndrome: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(29):e34399. doi: 10.1097/MD.00000000000034399.
90. Zhang W, Chang Y, Ding Y, Zhu Y, Zhao Y, Shi R. To Establish an Early Prediction Model for Acute Respiratory Distress Syndrome in Severe Acute Pancreatitis Using Machine Learning Algorithm. *J Clin Med*. 2023;12(5). doi: 10.3390/jcm12051718.
91. Qu C, Gao L, Yu XQ, Wei M, Fang GQ, He J, et al. Machine Learning Models of Acute Kidney Injury Prediction in Acute Pancreatitis Patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020:3431290. doi: 10.1155/2020/3431290.
92. Cheng Y, Yang J, Wu Q, Cao L, Wang B, Jin X, et al. Machine learning for the prediction of acute kidney injury in patients with acute pancreatitis admitted to the intensive care unit. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(23):2886-7. doi: 10.1097/CM9.0000000000002531.
93. Yang Y, Xiao W, Liu X, Zhang Y, Jin X, Li X. Machine Learning-Assisted Ensemble Analysis for the Prediction of Acute Pancreatitis with Acute Kidney Injury. *Int J Gen Med*. 2022;15:5061-72. doi: 10.2147/IJGM.S361330.
94. Liu F, Yao J, Liu C, Shou S. Construction and validation of machine learning models for sepsis prediction in patients with acute pancreatitis. *BMC Surg*. 2023;23(1):267. doi: 10.1186/s12893-023-02151-y.
95. Qiu Q, Nian YJ, Tang L, Guo Y, Wen LZ, Wang B, et al. Artificial neural networks accurately predict intra-abdominal infection in moderately severe and severe acute pancreatitis. *J Dig Dis*. 2019;20(9):486-94. doi: 10.1111/1751-2980.12796.

96. Zhu C, Zhang S, Zhong H, Gu Z, Kang Y, Pan C, et al. Intra-abdominal infection in acute pancreatitis in eastern China: microbiological features and a prediction model. *Ann Transl Med.* 2021;9(6):477. doi: 10.21037/atm-21-399.
97. Ding N, Guo C, Li C, Zhou Y, Chai X. An Artificial Neural Networks Model for Early Predicting In-Hospital Mortality in Acute Pancreatitis in MIMIC-III. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6638919. doi: 10.1155/2021/6638919.
98. Lan L, Guo Q, Zhang Z, Zhao W, Yang X, Lu H, et al. Classification of Infected Necrotizing Pancreatitis for Surgery Within or Beyond 4 Weeks Using Machine Learning. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:541. doi: 10.3389/fbioe.2020.00541.
99. Pang K, Li L, Ouyang W, Liu X, Tang Y. Establishment of ICU Mortality Risk Prediction Models with Machine Learning Algorithm Using MIMIC-IV Database. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(5). doi: 10.3390/diagnostics12051068.
100. Ren W, Zou K, Huang S, Xu H, Zhang W, Shi X, et al. Prediction of in-hospital Mortality of Intensive Care Unit Patients with Acute Pancreatitis Based on an Explainable Machine Learning Algorithm. *J Clin Gastroenterol.* 2023. doi: 10.1097/MCG.0000000000001910.
101. Chang CH, Chen CJ, Ma YS, Shen YT, Sung MI, Hsu CC, et al. Real-time artificial intelligence predicts adverse outcomes in acute pancreatitis in the emergency department: Comparison with clinical decision rule. *Acad Emerg Med.* 2023. doi: 10.1111/acem.14824.
102. Keogan MT, Lo JY, Freed KS, Raptopoulos V, Blake S, Kamel IR, et al. Outcome analysis of patients with acute pancreatitis by using an artificial neural network. *Acad Radiol.* 2002;9(4):410-9. doi: 10.1016/s1076-6332(03)80186-1.
103. Pofahl WE, Walczak SM, Rhone E. Predicting length stay in acute pancreatitis with a neural network. *Gastroenterology.* 1998;114. doi: 10.1016/s0016-5085(98)81989-6.
104. Luo J, Lan L, Peng L, Li M, Lu H, Yang D, et al. Predicting Timing of Surgical Intervention Using Recurrent Neural Network for Necrotizing Pancreatitis. *IEEE Access.* 2020;8:207905-13. doi: 10.1109/access.2020.3038318.
105. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology.* 2016;278(2):563-77. doi: 10.1148/radiol.2015151169.
106. Almeida RR, Lo GC, Patino M, Bizzo B, Canellas R, Sahani DV. Advances in Pancreatic CT Imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;211(1):52-66. doi: 10.2214/AJR.17.18665.
107. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015;521(7553):436-44. doi: 10.1038/nature14539.
108. Janssens LP, Takahashi H, Nagayama H, Nugen F, Bamlet WR, Oberg AL, et al. Artificial intelligence assisted whole organ pancreatic fat estimation on magnetic resonance imaging and correlation with pancreas attenuation on computed tomography. *Pancreatol.* 2023;23(5):556-62. doi: 10.1016/j.pan.2023.04.008.
109. Yang JZ, Murphy R, Lu J. A fat fraction phantom for establishing new convolutional neural network to determine the pancreatic fat deposition. *Heliyon.* 2022;8(12):e12478. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e12478.
110. Iranmahboob AK, Kierans AS, Huang C, Ream JM, Rosenkrantz AB. Preliminary investigation of whole-pancreas 3D histogram ADC metrics for predicting

progression of acute pancreatitis. Clin Imaging. 2017;42:172-7. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.12.007.

111. Thandassery RB, Yadav TD, Dutta U, Appasani S, Singh K, Kochhar R. Dynamic nature of organ failure in severe acute pancreatitis: the impact of persistent and deteriorating organ failure. HPB (Oxford). 2013;15(7):523-8. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00613.x.

112. Черкун ОЮ, Шейко ВД, Ситнік ДА, Крижановський ОА, АпсМВумса. Прогностичне значення біохімічних маркерів при гнійно-септичних ускладненнях гострого тяжкого панкреатиту. 2019;19(2 (66)).

113. Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. Endocr Rev. 2011;32(5):670-93. doi: 10.1210/er.2011-0007.

114. Stathatos N, Levetan C, Burman KD, Wartofsky L. The controversy of the treatment of critically ill patients with thyroid hormone. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2001;15(4):465-78. doi: 10.1053/beem.2001.0164.

115. Qu C, Duan Z, Xiao X, Wei M, Gao K, Yu X, et al. Nonthyroidal illness syndrome in acute pancreatitis patients: an 8-year cohort study. BMC Gastroenterol. 2022;22(1):40. doi: 10.1186/s12876-022-02111-5.

116. Davies PH, Black EG, Sheppard MC, Franklyn JA. Relation between serum interleukin-6 and thyroid hormone concentrations in 270 hospital in-patients with non-thyroidal illness. Clin Endocrinol (Oxf). 1996;44(2):199-205. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.668489.x.

117. Heinen E, Herrmann J, Konigshausen T, Kruskemper HL. Secondary hypothyroidism in severe non thyroidal illness? Horm Metab Res. 1981;13(5):284-8. doi: 10.1055/s-2007-1019245.

118. Huang F, Wu L, Qiu Y, Bu K, Huang H, Li BJM. The role of free triiodothyronine in high-density lipoprotein cholesterol metabolism. 2019;98(36).

119. Кас'ян ВВ, Черкун ОЮ, Ситнік ДА, Шейко ВД, АпсМВумса. Перспективи вивчення тиреоїдного профілю у пацієнтів з органічними дисфункціями при гострому панкреатиті. Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(1 (148)).

120. Barragan-Montero A, Javaid U, Valdes G, Nguyen D, Desbordes P, Macq B, et al. Artificial intelligence and machine learning for medical imaging: A technology review. Phys Med. 2021;83:242-56. doi: 10.1016/j.ejmp.2021.04.016.

121. Kaur S, Singla J, Nkenyereye L, Jha S, Prashar D, Joshi GP, et al. Medical Diagnostic Systems Using Artificial Intelligence (AI) Algorithms: Principles and Perspectives. IEEE Access. 2020;8:228049-69. doi: 10.1109/access.2020.3042273.

122. Luo J, Lan L, Huang S, Zeng X, Xiang Q, Li M, et al. Real-time prediction of organ failures in patients with acute pancreatitis using longitudinal irregular data. J Biomed Inform. 2023;139:104310. doi: 10.1016/j.jbi.2023.104310.

123. Langmead C, Lee PJ, Paragomi P, Greer P, Stello K, Hart PA, et al. A Novel 5-Cytokine Panel Outperforms Conventional Predictive Markers of Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. Clin Transl Gastroenterol. 2021;12(5):e00351. doi: 10.14309/ctg.0000000000000351.

124. Xu F, Chen X, Li C, Liu J, Qiu Q, He M, et al. Prediction of Multiple Organ Failure Complicated by Moderately Severe or Severe Acute Pancreatitis Based on Machine Learning: A Multicenter Cohort Study. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:5525118. doi: 10.1155/2021/5525118.
125. Qiu Q, Nian YJ, Guo Y, Tang L, Lu N, Wen LZ, et al. Development and validation of three machine-learning models for predicting multiple organ failure in moderately severe and severe acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):118. doi: 10.1186/s12876-019-1016-y.
126. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, et al. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas.* 2012;41(8):1176-94. doi: 10.1097/MPA.0b013e318269c660.
127. Tan V, Charachon A, Lescot T, Chafai N, Le Baleur Y, Delchier JC, et al. Endoscopic transgastric versus surgical necrosectomy in infected pancreatic necrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014;38(6):770-6. doi: 10.1016/j.clinre.2014.06.016.
128. van Grinsven J, van Dijk SM, Dijkgraaf MG, Boermeester MA, Bollen TL, Bruno MJ, et al. Postponed or immediate drainage of infected necrotizing pancreatitis (POINTER trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2019;20(1):239. doi: 10.1186/s13063-019-3315-6.
129. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2015;386(9988):85-96. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8.
130. Криворучко І, Бойко В, Пархоменко К, Дроздова А, Андрєєщев С. Комбінована хірургічна тактика із застосуванням "step-up approach" у лікуванні інфікованого гострого панкреатиту. 2020.
131. Копчак ВМ, Бойко В, Криворучко І, Пісоцький О, Гончарова Н, Перерва Л, et al. Хірургічне лікування ускладнених псевдокіст підшлункової залози. 2019.
132. Wilcox CM, Seay T, Kim H, Varadarajulu S. Prospective Endoscopic Ultrasound-Based Approach to the Evaluation of Idiopathic Pancreatitis: Causes, Response to Therapy, and Long-term Outcome. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(9):1339-48. doi: 10.1038/ajg.2016.240.
133. Luckhurst CM, El Hechi M, Elsharkawy AE, Eid AI, Maurer LR, Kaafarani HM, et al. Improved Mortality in Necrotizing Pancreatitis with a Multidisciplinary Minimally Invasive Step-Up Approach: Comparison with a Modern Open Necrosectomy Cohort. *J Am Coll Surg.* 2020;230(6):873-83. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.01.038.
134. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10000):1261-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00274-3.
135. Khomiak I, Tereshkevych I, Rotar O. EUS – controlled interventions for pancreatic pseudocysts treatment. *Pancreatol.* 2024;24. doi: 10.1016/j.pan.2024.05.450.
136. Khomiak I, Rotar O, Khomiak A, Tereshkevych I, Polyansky O, Malyk A. Personalized surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Hpb.* 2024;26. doi: 10.1016/j.hpb.2024.04.362.

137. Gomatos IP, Halloran CM, Ghaneh P, Raraty MG, Polydoros F, Evans JC, et al. Outcomes from minimal access retroperitoneal and open pancreatic necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis. 2016;263(5):992-1001.
138. Horvath K, Freeny P, Escallon J, Heagerty P, Comstock B, Glickerman DJ, et al. Safety and efficacy of video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic collections: a multicenter, prospective, single-arm phase 2 study. *Arch Surg.* 2010;145(9):817-25. doi: 10.1001/archsurg.2010.178.
139. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002;89(3):298-302. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.02025.x.
140. Caldwell CC, Hotchkiss RS. The first step in utilizing immune-modulating therapies: immune status determination. *Crit Care.* 2011;15(1):108. doi: 10.1186/cc9397.
141. Husu HL, Kuronen JA, Leppaniemi AK, Mentula PJ. Open necrosectomy in acute pancreatitis-obsolete or still useful? *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):21. doi: 10.1186/s13017-020-00300-9.
142. Maatman TK, Flick KF, Roch AM, Zyromski NJ. Operative pancreatic debridement: Contemporary outcomes in changing times. *Pancreatology.* 2020;20(5):968-75. doi: 10.1016/j.pan.2020.05.024.
143. Sgaramella LI, Gurrado A, Pasculli A, Prete FP, Catena F, Testini M. Open necrosectomy is feasible as a last resort in selected cases with infected pancreatic necrosis: a case series and systematic literature review. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):44. doi: 10.1186/s13017-020-00326-z.
144. Andersson R, Ansari D, Sternby H, Valdimarsson V. Acute pancreatitis - can evidence-based guidelines be transferred to an optimized comprehensive treatment program? *Scand J Gastroenterol.* 2021;56(10):1220-1. doi: 10.1080/00365521.2021.1953577.
145. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
146. Shi N, Liu T, de la Iglesia-Garcia D, Deng L, Jin T, Lan L, et al. Duration of organ failure impacts mortality in acute pancreatitis. *Gut.* 2020;69(3):604-5. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318241.
147. Kothari D, Babineau M, Hall M, Freedman SD, Shapiro NI, Sheth SG. Preventing Hospitalization in Mild Acute Pancreatitis Using a Clinical Pathway in the Emergency Department. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(8):734-41. doi: 10.1097/MCG.0000000000000954.
148. Dong E, Chang JI, Verma D, Butler RK, Villarin CK, Kwok KK, et al. Enhanced Recovery in Mild Acute Pancreatitis: A Randomized Controlled Trial. *Pancreas.* 2019;48(2):176-81. doi: 10.1097/MPA.0000000000001225.
149. Ince AT, Senturk H, Singh VK, Yildiz K, Danalioglu A, Cinar A, et al. A randomized controlled trial of home monitoring versus hospitalization for mild non-alcoholic acute interstitial pancreatitis: a pilot study. *Pancreatology.* 2014;14(3):174-8. doi: 10.1016/j.pan.2014.02.007.

150. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain ML, De Keulenaer B, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med.* 2013;39(7):1190-206. doi: 10.1007/s00134-013-2906-z.
151. Mentula P, Hienonen P, Kemppainen E, Puolakkainen P, Leppaniemi A. Surgical decompression for abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis. *Arch Surg.* 2010;145(8):764-9. doi: 10.1001/archsurg.2010.132.
152. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997;78(5):606-17. doi: 10.1093/bja/78.5.606.
153. Kim BJ, Aloia TA. What Is "Enhanced Recovery," and How Can I Do It? *J Gastrointest Surg.* 2018;22(1):164-71. doi: 10.1007/s11605-017-3605-9.
154. Demcsak A, Soos A, Kincses L, Capunge I, Minkov G, Kovacheva-Slavova M, et al. Acid suppression therapy, gastrointestinal bleeding and infection in acute pancreatitis - An international cohort study. *Pancreatology.* 2020;20(7):1323-31. doi: 10.1016/j.pan.2020.08.009.
155. Gravante G, Garcea G, Ong SL, Metcalfe MS, Berry DP, Lloyd DM, et al. Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence. *Pancreatology.* 2009;9(5):601-14. doi: 10.1159/000212097.
156. London NJ, Neoptolemos JP, Lavelle J, Bailey I, James D. Contrast-enhanced abdominal computed tomography scanning and prediction of severity of acute pancreatitis: a prospective study. *Br J Surg.* 1989;76(3):268-72. doi: 10.1002/bjs.1800760317.
157. Joseph N, Liu G, Varghese C, Lim W, Xu W, Wells CI, et al. Systematic Review of Volume and Methodological Quality of Randomised Trials in Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2024. doi: 10.1097/mpa.0000000000002397.
158. Sarr MG, Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, et al. The new revised classification of acute pancreatitis 2012. *Surg Clin North Am.* 2013;93(3):549-62. doi: 10.1016/j.suc.2013.02.012.
159. Guda NM, Muddana V, Whitcomb DC, Levy P, Garg P, Cote G, et al. Recurrent Acute Pancreatitis: International State-of-the-Science Conference With Recommendations. *Pancreas.* 2018;47(6):653-66. doi: 10.1097/MPA.0000000000001053.
160. Alexiou A, Grundlingh J, Doe J. Acute pancreatitis. *BMJ Best Practice.* 2023.
161. Organization WH. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. World Health Organization; 2023.
162. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, et al. A Prospective Evaluation of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis Score in Assessing Mortality and Intermediate Markers of Severity in Acute Pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2009;104(4):966-71.
163. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology.* 1985;156(3):767-72. doi: 10.1148/radiology.156.3.4023241.
164. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA.* 2011;306(23):2594-605. doi: 10.1001/jama.2011.1829.

165. Goodgame B, Zeserson E, Hess JD, Hoon C, Lamb K, Maheshwari V, et al. 414 CORRELATION OF PULSE OXIMETRY AND ARTERIAL PO₂ IN THE UNDIFFERENTIATED CRITICALLY ILL PATIENT. *Critical Care Medicine*. 2012;40:1-328. doi: 10.1097/01.ccm.0000424632.30897.65.
166. Tiep BL, Dumont CP. Using a Reservoir Nasal Cannula in Acute Care. *Critical Care Nurse*. 2002;22(4):41-6. doi: 10.4037/ccn2002.22.4.41.
167. Addinsoft. XLSTAT. 2021 ed: Addinsoft; 2021.
168. Levytskyi H, Sheiko V. Predicting the dynamics of organ failure in patients with acute pancreatitis depending on the mean platelet volume. *Surg Open Sci*. 2024;19:166-71. doi: 10.1016/j.sopen.2024.04.011.
169. Kaufman L, Rousseeuw PJ. Finding groups in data: an introduction to cluster analysis. John Wiley & Sons; 2009.
170. S Brian E, Sabine L, Morven L, Daniel S. Cluster analysis. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data; 2011.
171. Singh AK, Samanta J, Shukla J, Birda CL, Dhar J, Gupta P, et al. Impact of Different Patterns of Organ Failure on Mortality in Acute Necrotizing Pancreatitis. *Pancreas*. 2021;50(7):1030-6. doi: 10.1097/MPA.0000000000001880.
172. Wang Z, Wang W, Xu J, He Q, Sun C, Xie S, et al. Development and validation of dynamic clinical subphenotypes in acute pancreatitis patients using vital sign trajectories in intensive care units: a multinational cohort study. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):180. doi: 10.1038/s41392-025-02261-4.
173. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology*. 2012;262(3):751-64. doi: 10.1148/radiol.11110947.
174. Lei JJ, Zhou L, Liu Q, Xiong C, Xu CF. Can mean platelet volume play a role in evaluating the severity of acute pancreatitis? *World J Gastroenterol*. 2017;23(13):2404-13. doi: 10.3748/wjg.v23.i13.2404.
175. Beyazit Y, Sayilir A, Torun S, Suvak B, Yesil Y, Purnak T, et al. Mean platelet volume as an indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(2):162-8. doi: 10.1016/j.clinre.2011.10.003.
176. Akbal E, Demirci S, Kocak E, Koklu S, Basar O, Tuna Y. Alterations of platelet function and coagulation parameters during acute pancreatitis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(3):243-6. doi: 10.1097/MBF.0b013e32835aef51.
177. Shi C, Hou C, Zhu X, Peng Y, Guo F, Zhang K, et al. New Predictor of Organ Failure in Acute Pancreatitis: CD4⁺ T Lymphocytes and CD19⁺ B Lymphocytes. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1012584. doi: 10.1155/2018/1012584.
178. Chen Y, Tang S, Wang Y. Prognostic Value of Glucose-to-Lymphocyte Ratio in Critically Ill Patients with Acute Pancreatitis. *Int J Gen Med*. 2021;14:5449-60. doi: 10.2147/IJGM.S327123.
179. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008;57(12):1698-703. doi: 10.1136/gut.2008.152702.
180. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ

failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):435-41; quiz 42. doi: 10.1038/ajg.2009.622.

181. Kass GV. An Exploratory Technique for Investigating Large Quantities of Categorical Data. *Applied Statistics*. 1980;29(2). doi: 10.2307/2986296.

182. Biggs D, De Ville B, Suen E. A method of choosing multiway partitions for classification and decision trees. *Journal of Applied Statistics*. 2006;18(1):49-62. doi: 10.1080/026647691000000005.

183. van Brunschot S, Schut AJ, Bouwense SA, Besselink MG, Bakker OJ, van Goor H, et al. Abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2014;43(5):665-74. doi: 10.1097/MPA.0000000000000108.

184. Smit M, Buddingh KT, Bosma B, Nieuwenhuijs VB, Hofker HS, Zijlstra JG. Abdominal Compartment Syndrome and Intra-abdominal Ischemia in Patients with Severe Acute Pancreatitis. *World J Surg*. 2016;40(6):1454-61. doi: 10.1007/s00268-015-3388-7.

185. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10115):51-8. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32404-2.

186. Onnekink AM, Boxhoorn L, Timmerhuis HC, Bac ST, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Endoscopic Versus Surgical Step-Up Approach for Infected Necrotizing Pancreatitis (ExTENSION): Long-term Follow-up of a Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2022;163(3):712-22 e14. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.015.

187. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical Care Medicine*. 1995;23(10):1638-52. doi: 10.1097/00003246-199510000-00007.

Принцип визначення вільного трийодтироніну (вТ3) та вільного тироксину (вТ4), ТТГ та їх референтні значення зазначені у листі-вкладенні до наборів реагентів виробництва ТОВ "Хема" (Україна)

Принцип визначення вільного трийодтироніну (вТ3) та вільного тироксину (вТ4) базувався на методі конкурентного твердофазного імуноферментного аналізу. В основі методики лежить конкурентна взаємодія між ензимним кон'югатом та досліджуваним зразком за обмежену кількість зв'язуючих сайтів антитіл, імобілізованих на внутрішній поверхні лунок. Визначення концентрації тиреотропного гормону проводилось за принципом "сендвіч"-варіанту твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моноклональних антитіл до бета-ланцюга ТТГ.

Перед проведенням дослідження всі реагенти доводили до кімнатної температури (+20-+27°C). Методика визначення включала внесення у відповідні лунки по 25 мкл калібрувальних проб, контрольної сироватки та досліджуваних зразків (для ТТГ - 50 мкл) з подальшим додаванням 100 мкл відповідного кон'югату. Вміст лунок ретельно перемішували протягом 10 секунд. Після інкубації при температурі +37°C протягом 60 хвилин та п'ятикратного промивання проводилось внесення 100 мкл розчину тетраметилбензидину. Інкубація з субстратом здійснювалась при температурі +37°C протягом 20 хвилин у захищеному від світла місці, після чого реакція зупинялась додаванням 100 мкл стоп-реагенту. Вимірювання оптичної щільності проводилось при довжині хвилі 450 нм протягом 15 хвилин з подальшим визначенням концентрації гормонів за калібрувальними графіками.

Референтні значення для досліджуваних показників становили: вТ3 - 2,5-5,8 пмоль/л; вТ4 - 10,0-25,0 пмоль/л (до 60 років) та 10,0-21,0 пмоль/л (після 60 років); ТТГ - 0,3-4,0 мМО/л. Особлива увага приділялась виявленню синдрому низького Т3, який характеризувався зниженням рівня вТ3 нижче референтних значень при нормальному рівні ТТГ та специфічних змінах співвідношення Т3/Т4.

Налаштування та процедура виконання КТ та УЗД обстежень

Ультразвукова діагностика проводилась у 100% випадків при госпіталізації на апараті «Logiq С 5» (General Electric, США) з використанням конвексного датчика (3,5-5,0) МГц в режимі сірої шкали, кольорового доплерівського сканування та імпульсного доплерівського дослідження. УЗД використовувалось як скринінговий метод для виключення біліарної етіології ГП, оцінки:

- наявності та характеру перипанкреатичних скупчень
- динаміки розвитку асцити
- стану парапанкреатичної клітковини
- ознак парезу кишківника

У середньому кратність УЗД-моніторингу складала 4.2 ± 1.3 дослідження на одного пацієнта протягом госпіталізації. Об'єм рідини в плевральних порожнинах визначали за даними УЗ дослідження грудної клітини відповідно до стандартних протоколів дослідження.

Комп'ютерна томографія проводилась на апараті Aquilon Prime SP 160 (Toshiba, Японія) в спіральному режимі з мультипланарною реконструкцією. КТ-моніторинг здійснювався за показаннями на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту та 21-шу добу захворювання. Середня кількість КТ-досліджень на одного пацієнта становила 2.8 ± 0.9 , що було обумовлено оптимізацією променевого навантаження за рахунок активного використання УЗД-моніторингу.

КТ-дослідження проводилось за стандартним протоколом з трифазним контрастним підсиленням на апараті Aquilon Prime SP 160 (Toshiba, Японія) в спіральному режимі з мультипланарною реконструкцією з використанням модифікованого індексу тяжкості (mCTSI). На основі КТ-моніторингу оцінювалась еволюція рідинних скупчень. КТ-дослідження проводилось за стандартним протоколом з трифазним контрастним підсиленням:

- нативна фаза
- артеріальна фаза (на 20-35 сек після введення контрасту)
- венозна фаза (на 60-70 сек)
- відстрочена фаза (на 3-5 хв)

Контрастування проводилось з використанням водорозчинних низькоосмолярних неіонних нефротропних рентгеноконтрастних речовини: «Томогексол», 350 мг йоду/мл (Iohexol, АТ «Фармак», Україна); «Ультравіст», 370 мг йоду/мл (Iopromide, Байер Фарма АГ, Німеччина) з розрахунку 1-1.5 мл/кг маси тіла пацієнта, швидкість введення 3-4 мл/с. Параметри сканування відповідали стандартному протоколу обстеження органів черевної порожнини з товщиною зрізу 2.5 мм.

На основі КТ оцінювалась динаміка локальних змін:

- трансформація гострих перипанкреатичних скупчень (APFC) в гострі некротичні скупчення (ANC)
- формування відмежованого панкреонекрозу (WON) та панкреатичних псевдокіст (APP)
- поширеність некротичних змін

- ознаки інфікування
- динаміка капсулоутворення

Рентгенологічне дослідження грудної клітини та черевної порожнини здійснювали з використанням апарату «RS-50A» (Shimadzu, Японія). Оглядова рентгенографія органів грудної клітини проводилась всім пацієнтам при госпіталізації та в динаміці для оцінки:

- наявності та динаміки плеврального випоту
- розвитку пневмонії
- виключення інших патологічних змін легень

Оглядова рентгенографія органів черевної порожнини виконувалась за показаннями (у 43.2% випадків) для виявлення:

- вільного газу в черевній порожнині
- рівнів рідини
- ознак парезу кишківника
- наявності калькульозного холециститу

Ендоскопічне дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту проводилось фіброгастродуоденоскопом «GIF-E3» (Olympus, Японія) при госпіталізації у 78.6% пацієнтів для:

- оцінки стану слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки
- виявлення ознак дуоденальної гіпертензії
- діагностики супутньої патології
- виключення інших причин абдомінального болю

Магнітно-резонансна томографія застосовувалась у випадках наявності протипоказань до КТ з контрастуванням (12.4% пацієнтів), зокрема при:

- нирковій недостатності
- алергії на йодовмісні препарати
- необхідності диференційної діагностики біліарної патології
- потребі візуалізації холедоха та виявлення холедохолітіазу

Повна лабораторна характеристика за добами відповідно до патернів ОН

Детальна характеристика патернів органної недостатності

А.1. Повна статистична валідація кластерного аналізу

Декомпозиція дисперсії: Внутрішньокласова варіація: 67,02%, міжкласова: 32,98%. Відстані між центроїдами класів: ранній респіраторно-ренальний vs пізній респіраторний - 46,879; пізній респіраторний vs ранній мультисистемний - 32,012; ранній респіраторно-ренальний vs ранній мультисистемний - 26,875.

А.2. Повна лабораторна характеристика патернів за добами

Таблиця. Статистично значущі лабораторні показники за патернами

Доба/Показник	Ранній респіраторно-ренальний	Пізній респіраторний	Ранній мультисистемний	p-value
День 1				
Гемоглобін, г/л	135,8 (126,3-144,5)	134,7 (120,5-134,7)	140,0 (134,7-160,0)	0,074
Креатинін, мкмоль/л	107,0 (87,3-163,5)	85,0 (73,8-101,8)	86,0 (75,0-87,0)	0,160
День 7				
ЧСС, /хв	80,0 (75,8-91,5)	76,0 (75,5-80,0)	100,0 (88,0-110,0)	0,002
ЧДР, /хв	18,0 (18,0-18,0)	18,0 (17,5-18,0)	22,0 (20,0-22,0)	0,002
рН сечі	5,0 (4,6-5,3)	4,7 (4,0-4,8)	4,6 (4,0-4,8)	0,045
День 14				
Сегментоядерні нейтрофіли, %	62,0 (51,8-67,3)	71,5 (66,0-73,3)	70,0 (66,0-72,0)	0,005
Нейтрофіли абс., $\times 10^9$ /л	5,3 (4,5-8,4)	9,4 (7,3-11,1)	10,1 (8,2-11,0)	0,024
Кальцій, ммоль/л	1,6 (1,5-1,8)	1,4 (1,4-1,5)	1,5 (1,4-1,5)	0,022
Сечовина, ммоль/л	4,8 (3,9-6,2)	3,3 (2,3-5,1)	5,2 (3,9-6,3)	0,041

А.3. Детальна КТ-динаміка за патернами

Таблиця. Еволюція КТ-змін за добами

КТ-показник/Доба	p-value	Клінічна інтерпретація
D3 APFC	0,034	Єдиний ранній диференціальний маркер
D21 WOPN	<0,0001	Найсильніший пізній маркер
D21 APFC	0,001	Маркер рідинних порушень
D21 ANC	0,004	Маркер некротичних змін
D21 Асцит	0,012	Системний маркер
D21 Гепатомегалія	0,013	Системна відповідь
D21 Пневмоніт	0,014	Легеневі ускладнення

А.4. Детальні терміни хірургічних втручань

Таблиця. Точні терміни втручань за патернами (медіана $\pm$ SD)

Втручання	Ранній респіраторно-ренальний	Пізній респіраторний	Ранній мультисистемний
Торакоцентез	11,5 $\pm$ 4,95 доби	35,2 $\pm$ 31,59 доби	19,0 доби
Дренування плевральної порожнини	9,0 $\pm$ 1,41 доби	34,0 $\pm$ 31,39 доби	26,0 доби
Пункція ПЗ скупчень	15,5 $\pm$ 20,51 доби	28,5 $\pm$ 14,92 доби	45,0 доби
Дренування ПЗ скупчень	21,5 $\pm$ 7,78 доби	39,75 $\pm$ 36,58 доби	33,0 доби
Дренування черевної порожнини	12,0 $\pm$ 5,66 доби	7,0 $\pm$ 6,29 доби	15,0 доби

Таблиця. Повна характеристика хірургічних втручань за патернами

Втручання/Характеристика	Ранній респіраторно-ренальний	Пізній респіраторний	Ранній мультисистемний
Пункції панкреатичних скупчень			
Кількість пацієнтів	1 (6,3%)	4 (25,0%)	1 (11,1%)
Середня кількість на пацієнта	0,06	0,25	0,11
Терміни (медіана)	1,0 доба	19,0 (18,3-26,8) діб	45,0 діб
Дренування панкреатичних скупчень			

Кількість пацієнтів	1 (6,3%)	10 (62,5%)	4 (44,4%)
Середня кількість на пацієнта	0,06	0,63	0,44
Терміни (медіана)	21,5 діб	39,75±36,58 діб	33,0 діб
Повторні дренування	0	3 (18,8%)	2 (22,2%)
Плевральні втручання			
Торакоцентези	4 пацієнти (25,0%)	5 пацієнтів (31,3%)	1 пацієнт (11,1%)
- однократні	2 пацієнти	1 пацієнт	0
- повторні	2 пацієнти	4 пацієнти	1 пацієнт
Плевральні дренування	1 пацієнт (6,3%)	5 пацієнтів (31,3%)	1 пацієнт (11,1%)
- однократні	1 пацієнт	5 пацієнтів	1 пацієнт
Терміни торакоцентезу	11,5 (9,8-13,3) діб	35,2±31,59 діб	19,0 діб
Терміни дренування	9,0 діб	34,0±31,39 діб	26,0 діб
Дренування черевної порожнини			
Кількість пацієнтів	1 (6,3%)	2 (12,5%)	5 (55,6%)
Однократне дренування	1 пацієнт	2 пацієнти	3 пацієнти
Повторне дренування	0	0	2 пацієнти
Терміни (медіана)	12,0 діб	7,0±6,29 діб	15,0 діб
Відкриті некрсеквестректомії			
Загальна кількість пацієнтів	9 (56,3%)	7 (43,8%)	2 (22,2%)
Одна операція	5 пацієнтів	6 пацієнтів	1 пацієнт
Дві операції	3 пацієнти	1 пацієнт	1 пацієнт
Три операції	1 пацієнт	0	0
Терміни до першої операції	5,0 (2,5-7,0) діб	31,5 (22,8-49,0) діб	39,0 (19,0-68,0) діб
Середній час до операції	12,3 діб	36,0 діб	52,2 діб
Ургентні втручання			
При інфекційних ускладненнях	3 пацієнти (18,8%)	2 пацієнти (12,5%)	2 пацієнти (22,2%)
При кровотечі	2 пацієнти (12,5%)	0	0
При перфорації	0	1 пацієнт (6,3%)	0
Загальна хірургічна активність			
Всього процедур на групу	11	29	19
Середня кількість процедур на пацієнта	0,69	1,81	2,11
Пацієнти без втручань	9 (56,3%)	0 (0%)	2 (22,2%)
Пацієнти з 1-2 процедурами	7 (43,8%)	9 (56,3%)	2 (22,2%)
Пацієнти з 3+ процедурами	0 (0%)	7 (43,8%)	5 (55,6%)

Таблиця. Спеціальні хірургічні особливості за патернами

Особливість	Ранній респіраторно-рєнальний	Пізній респіраторний	Ранній мультисистемний
Превалуючий тип втручань	Плевральні (31,3%)	Панкреатичні (62,5%)	Комбіновані (66,7%)
Переважає тактика	Рання некректомія	Step-up підхід	Інтенсивна стабілізація
Характерні ускладнення	Плевральні випоти	Панкреатичні колекції	Асцит-перитоніт
Середня тривалість до радикального лікування	12,3 діб	36,0 діб	52,2 діб
Ефективність step-up	Обмежена	Максимальна	Помірна

Втручання	Ранній респіраторно-ренальний (n=16)	Пізній респіраторний (n=16)	Ранній мультисистемний (n=9)	p-value
Мінінвазивні втручання				
Пункція скупчень ПЗ, %	6,3 (1 пацієнт)	25,0 (4 пацієнти)	11,1 (1 пацієнт)	0,776
Дренування скупчень ПЗ, %	6,3 (1 пацієнт)	62,5 (10 пацієнтів)	44,4 (4 пацієнти)	0,005
Торакоцентез, %	25,0 (4 пацієнти)	21,7 (5 пацієнтів)	50,0 (1 пацієнт)	0,472
Дренування плевральної порожнини, %	6,3 (1 пацієнт)	21,7 (5 пацієнтів)	50,0 (1 пацієнт)	0,245
Дренування черевної порожнини, %	6,3 (1 пацієнт)	12,5 (2 пацієнти)	55,6 (5 пацієнтів)	0,003
Характер отриманого вмісту				
Серозний вміст, %	81,2	37,5	22,2	0,006
Геморагічний/бурий вміст, %	18,8	62,5	77,8	0,006
Гнійний вміст, %	12,5	31,3	0	0,113
Некротичний детрит, %	0	18,8	11,1	0,200
Відкриті хірургічні втручання				
Некрсеквестректомія (загальна), %	56,3 (9 пацієнтів)	30,4 (7 пацієнтів)	22,2 (2 пацієнти)	0,273
Повторні некрсеквестректомії, %	25,0 (4 пацієнти)	4,3 (1 пацієнт)	11,1 (1 пацієнт)	0,400
Ургентні операції при інфекції, %	18,8 (3 пацієнти)	8,7 (2 пацієнти)	22,2 (2 пацієнти)	0,361
Ургентні гемостатичні операції, %	12,5 (2 пацієнти)	0	0	0,337
Етапність лікування				
Загальна кількість процедур на пацієнта	0,7±1,2	1,8±1,4	2,1±1,6	0,057
Пацієнти з 3+ мінінвазивними втручаннями, %	0	43,8	77,8	0,008
Відкриті втручання, %	12,5	56,3	66,7	0,020

Ця детальна характеристика показує кардинальні відмінності в хірургічній тактиці між патернами та обґрунтовує необхідність диференційованого підходу до лікування.

А.5. Результати множинного аналізу відповідей (МСА)

Загальна інерція: 1.542, перші п'ять факторних осей пояснили 48.61% варіабельності. Найсильніші статистичні асоціації: кількість епізодів ОН ($p<0,001$), потреба в серцево-судинній підтримці ($p=0,003$), характер вмісту при дренуванні ($p=0,006$).

Динаміка лабораторних показників за патернами ОН. Інтегрований аналіз динаміки клініко-лабораторних показників за патернами органної недостатності (1-21 день)

Методологія аналізу

Проведено комплексний порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників між трьома патернами органної недостатності на 1-й, 7-й, 14-й та 21-й дні за допомогою непараметричного тесту Крускала-Воліса з post-hoc аналізом за методом Данна. Динамічні зміни між часовими точками розраховувались як описові спостереження з урахуванням фазового перебігу гострого панкреатиту.

Фази гострого панкреатиту та часові періоди

Рання фаза (1-7 дні): системна запальна відповідь, формування органної недостатності Проміжна фаза (7-14 дні): стабілізація системних проявів, розвиток місцевих ускладнень

Пізня фаза (14-21 день): резольюція запалення, формування некротичних колекцій

1. ПОКАЗНИКИ З НАЙСИЛЬНІШИМИ СТАТИСТИЧНИМИ АСОЦІАЦІЯМИ

1.1 Максимально значущі показники ($p<0,01$)

Day7_RespRate (Частота дихання на 7-й день) - найсильніша асоціація *Kruskal-Wallis*: Day1 $p=0,331$; Day7 $p=0,002$; Day14 $p=0,096$; Day21 $p=0,626$

Патерн	Day1	Day7	Day14	Day21	Фазова динаміка
Ран. респір.-ренал.	18,5±0,9	18,3±1,5	18,6±1,7	18,1±0,9	Стабільна протягом усього періоду
Пізн. респірат.	19,6±3,7	17,5±0,9	17,9±0,3	18,8±1,6	Нормалізація у ранній фазі → стабільність

Ран. мультисис.	18,2±0,7	20,7±2,4	18,9±1,5	19,3±4,0	Тахіпноє у ранній фазі → варіабельність
-----------------	----------	----------	----------	----------	---

Клінічна інтерпретація фаз: Ран. мультисис. демонструє респіраторну нестабільність переважно в ранню фазу (1-7 дні), що корелює з мультисистемним ураженням.

Day7_HeartRate (Частота серцебиття на 7-й день) *Kruskal-Wallis*: Day1 $p=0,109$; Day7 $p=0,002$; Day14 $p=0,287$; Day21 $p=0,714$

Патерн	Day1	Day7	Day14	Day21	Фазова динаміка
Ран. респір.-ренал.	96,6±16,3	85,6±14,8	85,7±13,8	88,5±19,9	Рання нормалізація → стабільність
Пізн. респірат.	98,4±16,0	78,8±8,4	85,2±17,5	92,0±19,4	Максимальна нормалізація → поступове зростання
Ран. мультисис.	84,9±5,8	100,4±15,8	89,8±14,2	93,1±24,4	Тахікардія у ранній фазі → нормалізація

Клінічна інтерпретація фаз: Різностямовані траєкторії в ранню фазу (1-7 дні) з конвергенцією у пізню фазу, що відображає різні механізми гемодинамічної адаптації.

Day14_SegNeutro (Сегментоядерні нейтрофіли на 14-й день) *Kruskal-Wallis*: Day14 $p=0,005$; Day21 $p=0,357$

Патерн	Day14	Day21	Динаміка проміжна→пізня фаза
Ран. респір.-ренал.	59,6±9,9	61,1±13,5	Стабільна (+1,5%)
Пізн. респірат.	69,6±8,4	65,7±10,8	Зниження (-3,9%)
Ран. мультисис.	68,4±6,0	60,3±5,5	Нормалізація (-8,1%)

1.2 Сильні асоціації ($0,01 \leq p < 0,05$)

Day7_UrinePH (pH сечі на 7-й день) *Kruskal-Wallis*: Day1 $p=0,648$; Day7 $p=0,045$; Day14 $p=0,255$; Day21 $p=0,946$

Патерн	Day1	Day7	Day14	Day21	Еволюція кислотно-основного балансу
Ран. респір.-ренал.	4,3±0,9	5,0±0,7	4,5±0,6	4,5±0,8	Алкалізація у ранню фазу → стабілізація
Пізн. респірат.	4,2±0,6	4,5±0,4	4,7±0,7	4,5±0,9	Поступова нормалізація
Ран. мультисис.	4,0±0,0	4,6±0,6	4,9±0,7	4,4±0,9	Прогресивна алкалізація → нормалізація

Surg_DaysToFirstOpenNecr (Дні до першої відкритої некротомії) *Kruskal-Wallis*: $p=0,019$

Патерн	Середнє значення	Фазова стратегія
Ран. респір.-ренал.	12,3±22,1	Рання агресивна (проміжна фаза)
Пізн. респірат.	36,0±16,1	Відкладена (пізня фаза)
Ран. мультисис.	52,2±47,6	Максимально консервативна

Day14_Neutro (Абсолютна кількість нейтрофілів) *Kruskal-Wallis*: Day14 $p=0,024$; Day21 $p=0,646$

Патерн	Day14	Day21	Траєкторія запалення
Ран. респір.-ренал.	6,36±2,65	6,72±5,11	Стабільна низька активність
Пізн. респірат.	8,96±3,19	7,36±3,88	Помірне зниження
Ран. мультисис.	9,49±2,63	5,62±2,95	Швидка резолюція

Day14_Ca (Кальцій на 14-й день) *Kruskal-Wallis*: Day14 $p=0,022$; Day21 $p=0,353$

Патерн	Day14	Day21	Мінеральний обмін
Ран. респір.-ренал.	1,704±0,342	1,592±0,262	Початково збережений → зниження
Пізн. респірат.	1,462±0,114	1,725±0,378	Гіпокальціємія → відновлення
Ран. мультисис.	1,538±0,253	1,599±0,360	Помірне відновлення

Азотисті метаболіти (Day14 значущі) Day14_Urea $p=0,041$; Day14_BUN $p=0,041$; Day21_Urea $p=0,053$; Day21_BUN $p=0,053$

Показник	Ран. респір.-ренал.	Пізн. респірат.	Ран. мультисис.	Ренальна функція за фазами
Urea D14→D21	5,16→5,54	3,49→3,82	5,43→5,50	Стабільна→Оптимальна→Погіршення
BUN D14→D21	14,5→15,5	9,8→10,7	15,2→15,4	Аналогічна динаміка

2. ПОКАЗНИКИ З ТЕНДЕНЦІЯМИ ДО ЗНАЧУЩОСТІ ($0,05 \leq p < 0,20$)

2.1 Запальні маркери з фазовою динамікою

Day7_ESR (ШОЕ) - гранична значущість *Kruskal-Wallis*: Day1 $p=0,626$; Day7 $p=0,055$; Day14 $p=0,642$; Day21 $p=0,135$

Патерн	Day1	Day7	Day14	Day21	Траєкторія запалення
Ран. респір.-ренал.	30,2±19,9	44,4±14,8	42,4±17,2	44,7±14,2	Прогресивне зростання

Пізн. респірат.	29,1±15,2	37,6±13,2	40,6±11,6	40,5±18,6	Стабілізація на високому рівні
Ран. мультисис.	25,8±25,3	49,1±12,6	45,6±16,4	27,7±22,9	Пік у ранню фазу → резолюція

Day14 WBC та системні маркери запалення *Day14 WBC p=0,053; Day14 SII p=0,139*

Патерн	WBC D14→D21	SII D14→D21	Системна відповідь
Ран. респір.-ренал.	8,89→9,67	1375→1496	Мінімальне прогресування
Пізн. респірат.	11,39→10,11	2344→2162	Помірна резолюція
Ран. мультисис.	11,67→14,33	1976→1107	Біполярна динаміка

2.2 Ранні плевральні ускладнення (гранична значущість)

D1 LeftEffusionVol p=0,054; D1 RightEffusionVol p=0,055

Патерн	Лівобічний D1	Правобічний D1	Прогностичне значення
Ран. респір.-ренал.	12,5±43,3	15,4±55,5	Мінімальні ранні ускладнення
Пізн. респірат.	85,0±149,2	45,0±101,2	Помірні ускладнення
Ран. мультисис.	280,0±327,1	140,0±138,7	Ранні масивні ускладнення

Еволюція плевральних випотів по фазах

Патерн	D1→D3→D7→D21 (лівобічний)	Характер динаміки
Ран. респір.-ренал.	12,5→214,3→450,0→144,4	Пік у проміжну фазу
Пізн. респірат.	85,0→220,0→328,6→237,5	Прогресивне наростання
Ран. мультисис.	280,0→220,0→130,0→333,3	Рання маніфестація → коливання

2.3 Метаболічні та біохімічні показники

Глюкозний обмін (фазова еволюція) *Day7 UrineGlucose p=0,079; Day21 Glucose p=0,100*

Патерн	Глюкозурія D1→D7	Глікемія D14→D21	Метаболічний профіль
Ран. респір.-ренал.	0,4→0,9	7,61→6,42	Стабільна компенсація
Пізн. респірат.	4,2→3,0	6,31→4,52	Найкраща нормалізація
Ран. мультисис.	0,1→2,0	7,22→5,26	Пізня декомпенсація

Печінкова функція *Day14 Bili p=0,153*

Патерн	Білірубін D14→D21	Гепатобіліарна функція
Ран. респір.-ренал.	11,8→11,4	Стабільна
Пізн. респірат.	17,9→10,0	Значне поліпшення
Ран. мультисис.	18,8→12,1	Помірне поліпшення

3. СТАБІЛЬНІ ПОКАЗНИКИ З ОПИСОВОЮ ДИНАМІКОЮ

3.1 Гемодинамічні показники (окрім ЧСС на 7-й день)

Артеріальний тиск - стабільний протягом усіх фаз *День 1,7,14,21: всі p>0,20*

Патерн	MAP D1→D7→D14→D21	Гемодинамічна стабільність
Ран. респір.-ренал.	90→92→94→94	Поступова стабілізація
Пізн. респірат.	99→96→91→88	Тенденція до зниження
Ран. мультисис.	92→96→90→90	Варіабельність у ранню фазу

Температурна реакція *Day1 Temp p=0,148; інші дні p>0,16*

Патерн	Temp D1→D7→D14→D21	Лихоманкова відповідь
Ран. респір.-ренал.	37,2→37,3→37,1→37,0	Мінімальна
Пізн. респірат.	37,1→37,0→37,8→37,6	Пізня активація
Ран. мультисис.	37,6→37,2→37,3→37,0	Рання активація → резолюція

3.2 Гематологічні показники зі стабільною еволюцією

Еритропоез (універсальні зміни)

Показник	Загальна тенденція D1→D21	Клінічне значення
RBC	Зниження у всіх групах до D14, стабілізація	Гемодилуція/крововтрата
HGB	Зниження до D7, часткове відновлення	Анемія запалення
HCT	Паралельні зміни з HGB	Об'ємний статус

Тромбоцитопоез

Патерн	PLT D1→D7→D14→D21	MPV динаміка	Тромбоцитарна функція
Ран. респір.-ренал.	234→225→339→326	Стабільний	Відновлення після падіння
Пізн. респірат.	283→264→384→375	Незначне зростання	Реактивний тромбоцитоз
Ран. мультисис.	270→255→333→415	Варіабельність	Пізнє зростання

3.3 Ренальна функція (окрім азотистих метаболітів)

Креатинін - різноспрямовані зміни *Day1 p=0,160; Day7 p=0,344; Day14 p=0,554; Day21 p=0,045*

Патерн	Creat D1→D7→D14→D21	Ренальна траєкторія
--------	---------------------	---------------------

Ран. респір.-ренал.	125,6→90,8→94,9→98,4	Рання нормалізація → стабільність
Пізн. респірат.	93,1→94,1→82,5→80,1	Стабільно оптимальна
Ран. мультисис.	99,3→124,4→95,4→102,6	Рання декомпенсація → відновлення

Протеїнурія Day14 *UrineProtein* $p=0,045$; інші дні не значущі

Патерн	Білок сечі D14→D21	Ренальне ураження
Ран. респір.-ренал.	0,22→0,20	Мінімальне
Пізн. респірат.	0,27→0,14	Помірне з покращенням
Ран. мультисис.	0,63→0,18	Значне з швидкою резольуцією

4. ПРОЦЕДУРНІ ВТРУЧАННЯ ЗА ФАЗАМИ

4.1 Панкреатичні втручання

Всі показники $p>0,20$

Тип втручання	Ран. респір.-ренал.	Пізн. респірат.	Ран. мультисис.	Фазова орієнтація
Дренування	16 день (n=1)	31,7±27,6 (n=10)	47,0±53,7 (n=4)	Рання→Відкладена→Консервативна
Аспірація	1 день (n=1)	26,0±16,1 (n=4)	45 день (n=1)	Аналогічна стратегія

4.2 Плевральні втручання

Патерн	Дренування	Аспірація	Ускладнення за фазами
Ран. респір.-ренал.	9±1 (n=2)	11,5±5 (n=2)	Мінімальні, пізні
Пізн. респірат.	36,3±35,6 (n=4)	41±33,3 (n=4)	Помірні, прогресивні
Ран. мультисис.	26 день (n=1)	16±4,2 (n=2)	Ранні, але рідкісні

4.3 Очеревинні втручання

Патерн	Частота	Терміни	Фазова характеристика
Ран. респір.-ренал.	1/16 (6,3%)	8 день	Рання проміжна фаза
Пізн. респірат.	2/16 (12,5%)	1-7 день	Рання фаза
Ран. мультисис.	5/9 (55,6%)	1-16 день	Усі фази

5. ІНТЕГРАЛЬНІ ФАЗОВІ ПРОФІЛІ ПАТЕРНІВ

5.1 Ран. респір.-ренал. - Ранній респіраторно-ренальний патерн

Рання фаза (1-7 дні):

- Помірна початкова тахікардія з швидкою нормалізацією
- Ренальна дисфункція з поступовим відновленням
- Мінімальні плевральні ускладнення

Проміжна фаза (7-14 дні):

- Стабільні респіраторні показники
- Рання агресивна хірургічна тактика (12,3 дні)
- Найнижча нейтрофільна активація

Пізня фаза (14-21 день):

- Збережений кальцієвий гомеостаз з тенденцією до зниження
- Стабільна низька запальна активність
- Мінімальні потреби у втручаннях

5.2 Пізн. респірат. - Пізній респіраторний патерн

Рання фаза (1-7 дні):

- Найвища початкова тахікардія з максимальною нормалізацією
- Стабільна ренальна функція
- Помірні плевральні ускладнення

Проміжна фаза (7-14 дні):

- Максимальна нейтрофільна активація
- Виражена гіпокальціємія
- Відкладена хірургічна тактика

Пізня фаза (14-21 день):

- Найкраще відновлення кальцієвого балансу
- Оптимальна ренальна функція
- Найкраща метаболічна нормалізація

5.3 Ран. мультисис. - Ранній мультисистемний патерн

Рання фаза (1-7 дні):

- Респіраторна нестабільність з тахіпноє
- Розвиток тахікардії та ренальної дисфункції
- Максимальні плевральні випоти

Проміжна фаза (7-14 дні):

- Високі нейтрофіли з тенденцією до нормалізації
- Максимальна протеїнурія
- Консервативна хірургічна тактика

Пізня фаза (14-21 день):

- Найшвидша резолюція запалення
- Варіабельна респіраторна функція
- Найвища потреба в очерединних втручаннях (55,6%)

6. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ФАЗОВИХ ТРАЄКТОРІЙ

6.1 Ранні предиктори (1-7 дні)

Найсильніші диференціатори:

- Респіраторна функція на 7-й день (найсильніша асоціація $p=0,002$)
- Серцево-судинна адаптація на 7-й день ($p=0,002$)
- Об'єми плевральних випотів на 1-й день ($p=0,054-0,055$)

Прогностичні алгоритми:

- ЧД $>20/\text{хв}$ на 7-й день $\rightarrow$ високий ризик мультисистемного патерну
- ЧСС $>100/\text{хв}$ на 7-й день $\rightarrow$ ознака Класу 3
- Плевральні випоти >100 мл на 1-й день $\rightarrow$ ранні ускладнення

6.2 Проміжні маркери (14-й день)

Найінформативніші показники:

- Сегментоядерні нейтрофіли ($p=0,005$) - диференціація Класів 1 і 2
- Кальцій ($p=0,022$) - метаболічний статус
- Азотисті метаболіти ($p=0,041$) - ренальна функція

6.3 Пізні індикатори відновлення (21-й день)

Траєкторії резолюції:

- Найшвидша у Класі 3 (запальні маркери)
- Найповніша у Класі 2 (метаболічні показники)
- Найстабільніша у Класі 1 (мінімальні коливання)

7. КЛІНІЧНІ IMPLICATIONS ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ СТРАТЕГІЇ

7.1 Фазо-специфічні підходи

Рання фаза (1-7 дні) - Критичний період диференціації:

- Інтенсивний моніторинг респіраторної функції
- Рання корекція гемодинамічних порушень
- Превентивна стратегія щодо плевральних ускладнень

Проміжна фаза (7-14 дні) - Період стратегічних рішень:

- Диференціація хірургічної тактики за патернами
- Корекція метаболічних порушень
- Моніторинг запальної активності

Пізня фаза (14-21 день) - Період консолідації:

- Оцінка ефективності терапії
- Планування реабілітації
- Профілактика пізніх ускладнень

7.2 Патерн-специфічні протоколи

Ран. респір.-ренал. - Швидка стабілізація з раннім втручанням:

- Агресивний моніторинг прогресії некрозу
- Рання підготовка до хірургічного лікування
- Фокус на підтримці ренальної функції

Пізн. респірат. - Метаболічна корекція з відкладеною тактикою:

- Інтенсивна корекція кальцієвого обміну
- Моніторинг гепатотоксичності
- Поступова ескалація втручань

Ран. мультисис. - Мультидисциплінарна підтримка:

- Комплексна органна підтримка у ранню фазу
- Превентивна стратегія щодо ускладнень

- Максимально консервативна хірургічна тактика

8. ВИСНОВКИ

Інтегрований аналіз чотирьох часових точок (1, 7, 14, 21 день) виявив 11 статистично значущих асоціацій та понад 30 клінічно релевантних тенденцій (включаючи всі параметри з $p < 0,20$), що підтверджує валідність патерн-орієнтованого підходу до класифікації органної недостатності при тяжкому гострому панкреатиті.

Ключові фазові закономірності:

1. Рання фаза - найінформативніша для прогнозування (респіраторні та гемодинамічні показники)
2. Проміжна фаза - критична для стратегічних рішень (запальні маркери, хірургічна тактика)
3. Пізня фаза - показники відновлення та довгострокового прогнозу

Унікальні фазові траєкторії кожного патерну обґрунтовують необхідність диференційованих протоколів моніторингу, прогнозування та лікування з урахуванням природного перебігу гострого панкреатиту та специфіки органної недостатності.

Результати створюють наукову основу для розробки персоналізованих алгоритмів лікування тяжкого гострого панкреатиту з урахуванням фазового перебігу та патерн-специфічних особливостей органної дисфункції.

Демографічні характеристики	Ранній респіраторно-ренальний	Пізній респіраторний	Ранній мультисистемний	
Вік, роки	41,0 (32,3-52,5)	46,5 (35,5-53,0)	55,0 (37,0-60,0)	0,343
Чоловіки, %	87,5	43,8	77,8	0,023
ВМІ	26,6 (24,2-32,9)	26,1 (22,0-29,5)	26,6 (24,2-28,4)	0,553
Артеріальна гіпертензія, %	50,0	50,0	88,9	0,112
Клінічні результати				
Смертність, n	2	1	2	0,503
Тяжкий ГП, %	93,8	75,0	100	0,121

Таблиця. Потреба в серцево-судинній підтримці за добами (%)

Патерн	День 1	День 7	День 14	День 21	p-value
Ранній респіраторно-ренальний	18,8	0	6,3	6,3	-
Пізній респіраторний	18,8	0	6,3	6,3	-
Ранній мультисистемний	0	33,3	0	11,1	0,003

Таблиця 3.17. Потреба в респіраторній підтримці за добами (%)

Патерн	День 1	День 7	День 14	День 21	p-value
Ранній респіраторно-ренальний	12,5	25,0	12,5	18,8	-
Пізній респіраторний	12,5	6,3	18,8	43,8	-
Ранній мультисистемний	11,1	44,4	22,2	22,2	0,080

Таблиця. Статистично значущі відмінності хірургічної тактики

Показник	Ранній респіраторно-ренальний	Пізній респіраторний	Ранній мультисистемний	p-value
Загальна активність				
Мініінвазивні втручання, %	43,8	100	77,8	0,008
Дренування ПЗ скупчень, %	6,3	62,5	44,4	0,005
Дренування черевної порожнини, %	6,3	12,5	55,6	0,003
Характер вмісту				
Геморагічний/бурий вміст, %	18,8	62,5	77,8	0,006
Гнійний вміст, %	12,5	31,3	0	0,113
Терміни втручань				
Дні до першої некректомії	5,0 (2,5-7,0)	31,5 (22,8-49,0)	39,0 (19,0-68,0)	0,019

Таблиця. Статистично значущі лабораторні показники

Показник	Ранній респіраторно-ренальний	Пізній респіраторний	Ранній мультисистемний	p-value
----------	-------------------------------	----------------------	------------------------	---------

День 1				
Гемоглобін, г/л	135,8 (126,3-144,5)	134,7 (120,5-134,7)	140,0 (134,7-160,0)	0,074
ЧСС, /хв	90,0 (83,0-110,0)	95,0 (87,0-112,5)	86,0 (82,0-88,0)	0,109
Температура, °C	37,1 (36,9-37,5)	37,1 (36,6-37,5)	37,6 (37,4-38,0)	0,148
Креатинін, мкмоль/л	107,0 (87,3-163,5)	85,0 (73,8-101,8)	86,0 (75,0-87,0)	0,160
День 7				
ЧСС, /хв	80,0 (75,8-91,5)	76,0 (75,5-80,0)	100,0 (88,0-110,0)	0,002
ЧДР, /хв	18,0 (18,0-18,0)	18,0 (17,5-18,0)	22,0 (20,0-22,0)	0,002
pH сечі	5,0 (4,6-5,3)	4,7 (4,0-4,8)	4,6 (4,0-4,8)	0,045
День 14				
Сегментоядерні нейтрофіли, %	62,0 (51,8-67,3)	71,5 (66,0-73,3)	70,0 (66,0-72,0)	0,005
Нейтрофіли абс., ×10 ⁹ /л	5,3 (4,5-8,4)	9,4 (7,3-11,1)	10,1 (8,2-11,0)	0,024
Кальцій, ммоль/л	1,6 (1,5-1,8)	1,4 (1,4-1,5)	1,5 (1,4-1,5)	0,022
Сечовина, ммоль/л	4,8 (3,9-6,2)	3,3 (2,3-5,1)	5,2 (3,9-6,3)	0,041
День 21				
Креатинін, мкмоль/л	96,5 (89,0-101,0)	81,5 (68,8-88,8)	100,0 (80,0-114,0)	0,045

Таблиця. Динаміка КТ-змін за патернами

КТ-показник	p-value	Клінічна значущість
3-я доба		
APFC	0,034	Ранній диференціальний маркер
21-а доба (повна диференціація)		
WOPN	<0,0001	Найсильніший пізній маркер
APFC	0,001	Маркер рідинних порушень
ANC	0,004	Маркер некротичних змін
Асцит	0,012	Системний маркер
Гепатомегалія	0,013	Системна відповідь
Пневмоніт	0,014	Легеневі ускладнення
Плевральний випіт	0,016	Респіраторні прояви

Проведений порівняльний аналіз підтверджує статистичну валідність та клінічну релевантність виділених патернів ОН. Кожен патерн демонструє унікальні часові, клінічні та лабораторні характеристики, що обґрунтовує необхідність диференційованого підходу до моніторингу та лікування пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом.

Головний лікар
Комунального підприємства «Полтавська
обласна клінічна лікарня ім. М.В.
Скляфосовського Полтавської обласної ради»
ОКСАК Г.А.
« 30 » _____ 2025р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Патерн-орієнтований step-up алгоритм лікування тяжкого гострого панкреатиту (послідовність: консервативні заходи → мінімально інвазивні втручання → відкрита некректомія за показаннями), із прив'язкою рішень до патерну органної недостатності.

2. Установа, її адреса та виконавці: Полтавський державний медичний університет, кафедра хірургії №2, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36011. Левицький Георгій Олександрович; Шейко Володимир Дмитрович.

3. Джерело інформації / Публікаційний зв'язок:

- Levytskyi H.O., Sheiko V.D. Clinical and Prognostic Characteristics of Organ Failure Patterns in Acute Pancreatitis. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. 2024; 24(4).
- Levytskyi H.O., Sheiko V.D. The Use of Artificial Intelligence Models for Predicting the Dynamics of Acute Pancreatitis Progression. Ukrainian Medical Journal. 2024; 163(5).

4. Установа, в якій здійснено впровадження: Комунальне підприємство «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скляфосовського Полтавської обласної ради».

5. Термін впровадження: січень 2024 р. – вересень 2025 р.

6. Ефективність впровадження:

- маршрут застосовано у 19 епізодах розвитку гострого панкреатиту; забезпечено відстрочення відкритих втручань до періоду організації некрозу, перевагу мінімально інвазивних методів та узгодженість ескалації лікування з клінічним патерном органної недостатності. Відзначено зменшення частки ранніх відкритих операцій і підвищення відтворюваності тактичних рішень.

7. Пропозиції до впровадження: закріпити алгоритм із чек-листами за варіантами перебігу (патернами) ОН у пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом; перед відкритою некректомією обов'язково проводити мультидисциплінарну консультацію пацієнта; щоквартально переглядати індикатори якості та за потреби оновлювати алгоритм - обговорено на кафедрі хірургії №2 (протокол № 3 від 22.09.2025р.)

8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження
Зав. кафедри хірургії №2
д.мед.н., професор В. Шейко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
Комунального підприємства «Полтавська
обласна клінічна лікарня ім. М.В.
Скляфосовського Полтавської обласної ради»
ОКСАК Г.А.
« 20 » 2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Впровадження підходів до відстроченої відкритої некретомії до періоду організації некрозу (~4 тижні) у межах step-up тактики лікування тяжкого гострого панкреатиту.

2. Установа, її адреса та виконавці: Полтавський державний медичний університет, кафедра хірургії №2, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36011. Левицький Георгій Олександрович; Шейко Володимир Дмитрович.

3. Джерело інформації / Публікаційний зв'язок:

- Levytskyi H., Sheiko V. Clinical and Prognostic Characteristics of Organ Failure Patterns in Acute Pancreatitis. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМКА. 2024; 24(4).

4. Установа, в якій здійснено впровадження: Комунальне підприємство «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скляфосовського Полтавської обласної ради».

5. Термін впровадження: березень 2024 р. – вересень 2025 р.

6. Ефективність впровадження:

Підходи застосована у 28 пацієнтів; забезпечено відстрочку відкритих втручань до періоду організації некрозу з пріоритетним використанням мінімально інвазивних методів; відзначено зменшення операційної травматичності та потреби в повторних втручаннях. Порядок прийняття рішень фіксується у висновках мультидисциплінарних консилиумів.

7. Пропозиції до впровадження: перед відкритою некретомією обов'язково проводити мультидисциплінарний консилиум; стандартизувати операційний протокол; здійснювати оцінку часу до першого хірургічного втручання та частки конверсій - обговорено на кафедрі хірургії №2 (протокол № 3 від 22-092025р.)

8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження
Зав. кафедри хірургії №2
д.мед.н., професор В. Шейко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
Комунального підприємства «Полтавська
обласна клінічна лікарня ім. М.В.
Скляfosовського
Полтавської обласної ради»
ОКСАК Г.А.
2025р.

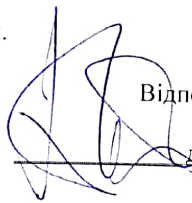
« 30 »



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Впровадження підходів до виконання черезшкірної аспірації та катетерного дренування перипанкреатичних скупчень у пацієнтів із тяжким гострим панкреатитом у межах поетапної (step-up) тактики.
2. Установа, її адреса та виконавці: Полтавський державний медичний університет, кафедра хірургії №2, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36011. Левицький Георгій Олександрович; Шейко Володимир Дмитрович.
3. Джерело інформації / Публікаційний зв'язок:
Levytskyi H.O., Sheiko V.D. Clinical and Prognostic Characteristics of Organ Failure Patterns in Acute Pancreatitis. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМКА. 2024; 24(4) — обґрунтовує патерн-орієнтовану тактику та місце мінімально інвазивних втручань.
4. Установа, в якій здійснено впровадження: Комунальне підприємство «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скляfosовського Полтавської обласної ради».
5. Термін впровадження: січень 2024 р. – вересень 2025 р.
6. Ефективність впровадження:
 - Підходи застосовано у 14 пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом; окреслено показання до аспірації/дренування, вибір доступу й калібру дренажу, а також контроль ефективності за клініко-лабораторними та візуалізаційними критеріями. Відзначено підвищення частки мінімально інвазивних втручань і зменшення потреби у ранніх відкритих операціях; рішення фіксуються у висновках мультидисциплінарного консиліуму.
7. Пропозиції до впровадження: затвердити чек-лист показань/протипоказань; уніфікувати шаблон операційного протоколу; здійснювати контроль часу до першого інтервенційного втручання та частки конверсій. - обговорено на кафедрі хірургії №2 (протокол № 3 від 22.09 2025р.)
8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження
Зав. кафедри хірургії №2
д.мед.н., професор В. Шейко



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
Комунального підприємства «Полтавська
обласна клінічна лікарня ім. М.В.
Скляfosовського
Полтавської обласної ради»
С.А. САК Г.А.
« 30 » 2025р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Впровадження протоколу раннього дренивання при асцит-перитоніті в рамках поетапної (step-up) тактики лікування тяжкого гострого панкреатиту.
2. Установа, її адреса та виконавці: Полтавський державний медичний університет, кафедра хірургії №2, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36011. Левицький Георгій Олександрович; Шейко Володимир Дмитрович.
3. Джерело інформації / Публікаційний зв'язок:
 - Дисертація Левицького Г.О. — розділи щодо модифікації таймінгу інвазивних втручань і результатів лікування у підгрупах.
4. Установа, в якій здійснено впровадження: Комунальне підприємство «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скляfosовського Полтавської обласної ради».
5. Термін впровадження: січень 2024 р. – вересень 2025 р.
6. Ефективність впровадження:
 - Протокол застосовано на 11 пацієнтах з тяжким гострим панкреатитом; досягнуто скорочення часу до евакуації інфікованого/змішаного перитонеального вмісту, стандартизовано контроль діурезу й показників системної відповіді, що сприяло своєчасній стабілізації пацієнтів і зменшенню ризику ранньої дихальної недостатності.
7. Пропозиції до впровадження: уніфікувати показання до дренивання з урахуванням клініко-лабораторних та візуалізаційних критеріїв; визначити відповідальних за контроль післяпроцедурних параметрів; проводити оцінку термінів виконання й клінічних наслідків - обговорено на кафедрі хірургії №2 (протокол № 3 від 22.09 2025р.)
8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження
Зав. кафедри хірургії №2
д.мед.н., професор В. Шейко

