

ВІДГУК

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри хірургії № 2 Полтавського державного медичного університету Левицького Георгія Олександровича на тему: «Диференційована хірургічна тактика при гострому тяжкому панкреатиті в залежності від прогнозування динаміки органної дисфункції», яку подано для захисту до разової спеціалізованої вченої ради при Полтавському державному медичному університеті на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Хірургія», галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Актуальність обраної теми роботи. За даними глобального дослідження тягарю хвороб (GBD 2021) загальна кількість випадків гострого панкреатиту з 1,73 млн у 1990 до 2,75 млн у 2021 році. Найвищий тягар захворювання спостерігається саме в Східній Європі, що підкреслює регіональну актуальність проблеми для України.

Еволюція хірургічної тактики при тяжкому гострому панкреатиті від агресивних ранніх некректомій до сучасної концепції «step-up approach» суттєво знизила післяопераційну летальність. Однак залишається невирішеною проблема індивідуалізації термінів та обсягу втручань залежно від характеру органної дисфункції.

Особливо критичним є тяжкий перебіг гострого панкреатиту з розвитком органної недостатності, з загальною летальністю 20 – 50%. Гострий панкреатит асоціюється з підвищеною довгостроковою смертністю навіть після виписки з лікарні, при цьому саме органна недостатність визначає несприятливий прогноз. Персистуюча мультиорганна недостатність при тяжкому гострому панкреатиті призводить до летальності понад 50%, що робить раннє прогнозування та диференційовану тактику критично важливими.

В умовах воєнного часу проблема набуває додаткової гостроти. 25% населення України повідомляють про зменшення доступу до медичних

послуг з початку повномасштабного вторгнення, а 15,7% зіткнулися з труднощами доступу до медичної допомоги через пошкоджені заклади або відсутність медичного персоналу. Це створює додаткові виклики для своєчасної діагностики та лікування тяжкого гострого панкреатиту, підвищуючи ризик розвитку органної недостатності.

Існуючі прогностичні системи мають суттєві обмеження в ідентифікації варіантів розвитку органної дисфункції, що унеможливлює персоналізацію хірургічної тактики. Відсутність чітких критеріїв для ранньої стратифікації пацієнтів за клінічними варіантами перебігу органної недостатності та відповідних протоколів покрокового лікування обумовлює необхідність пошуку нових предикторів та розробки диференційованих алгоритмів.

Таким чином, дисертаційна робота Левицького Г.О., спрямована на вдосконалення прогнозування варіантів перебігу органної недостатності та розроблення відповідної диференційованої хірургічної тактики у хворих на тяжкий гострий панкреатит, є актуальним науковим дослідженням, що має важливе теоретичне та практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри хірургії № 2 Полтавського державного медичного університету «Обґрунтування малоінвазивних втручань в структурі лікування гострої хірургічної патології» (держреєстрація № 0121U113943). Дисертант був безпосереднім виконавцем зазначеної теми.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів. Автором вперше на основі комплексного аналізу клініко-лабораторних показників застосовано методологію машинного навчання для стратифікації варіантів органної недостатності при тяжкому гострому панкреатиті. На основі агломераційної ієрархічної кластеризації з валідацією методом FAMD/PCAmix ідентифіковано три характерні патерни органної недостатності (ОН) при гострому панкреатиті: ранній

респіраторно-ренальний (39,0%), пізній респіраторний (39,0%) та ранній мультисистемний (22,0%), що суттєво відрізняються за часом виникнення, залученими системами органів та клінічними характеристиками.

Дисертантом розроблено оригінальну двоетапну прогностичну модель, яка забезпечила підвищення чутливості виявлення патернів ОН з 46,2% до 98% та модифікований диференційований покроковий алгоритм лікування гострого панкреатиту на основі патернів органної недостатності.

Встановлено предикторну роль середнього об'єму тромбоцитів для ранньої органної недостатності з $AUC=0,816$, що перевищує діагностичну точність більшості традиційних маркерів запалення. Визначено порогові значення лімфоцитів для прогнозування моно- та мультиорганної дисфункції.

Практичне значення отриманих результатів. Дисертаційне дослідження має вагоме прикладне значення для оптимізації лікувально-діагностичного процесу при тяжкому гострому панкреатиті. Запропонований патерн-орієнтований підхід дозволив індивідуалізувати хірургічну тактику, що призвело до зниження загальної летальності на 3.9% та скорочення термінів госпіталізації на 31,5%.

Особливої уваги заслуговує розроблена система раннього прогнозування на основі MPV, яка може бути легко імплементована в рутинну практику без додаткових витрат, оскільки цей показник визначається при стандартному загальному аналізі крові. Створений автором інструмент APRES забезпечує структуроване накопичення даних та може стати основою для локальних реєстрів пацієнтів.

Запропонований покроковий диференційований алгоритм визначає оптимальні терміни втручання для кожного патерну: для раннього респіраторно-ренального – пріоритет черезшкірних дренажів на 3 – 7 добу, для пізнього респіраторного – відтермінування інвазивних процедур до 4-го тижня, для мультисистемного – максимальна консервативна тактика в ранню фазу. Алгоритм може бути імплементований у клінічну

практику відділень інтенсивної терапії та хірургічних стаціонарів третинного рівня.

Ступінь обґрунтування та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Робота базується на солідній доказовій базі – проаналізовано результати лікування 169 пацієнтів протягом 10-річного періоду (2014 – 2024 рр.). Методологія дослідження відповідає сучасним вимогам: поєднання ретроспективного аналізу для виявлення закономірностей та проспективної валідації для підтвердження ефективності. Дизайн забезпечує внутрішню валідацію на підгрупі 2a (n=51) та перевірку ефективності на підгрупі 2b (n=36).

Використано комплекс сучасних статистичних методів: агломераційна ієрархічна кластеризація, ROC-аналіз, логістична регресія, дерева класифікації CHAID. Застосування факторного аналізу змішаних даних (FAMD/PCAmix), для валідації кластерів підвищує надійність класифікації.

Критичний рівень значущості $p < 0,05$ з поправкою Холма-Бонферроні для множинних порівнянь забезпечує контроль помилки першого роду. Обробка пропущених даних методом множинної імпутації MCIMC відповідає сучасним вимогам до статистичного аналізу.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертант продемонстрував високий рівень наукової зрілості та системного підходу до вирішення складної клінічної проблеми. Поставлена мета – покращення результатів лікування пацієнтів із гострим панкреатитом через оптимізацію хірургічної тактики – досягнута повною мірою через послідовне виконання всіх п'яти завдань дослідження.

Методологічна компетентність дисертанта проявляється у грамотному поєднанні класичних клінічних методів із сучасними статистичними підходами. Використання кластерного аналізу для об'єктивної ідентифікації патернів, факторного аналізу змішаних даних для

їх валідації та дерев класифікації CHAID для побудови прогностичної моделі демонструє володіння складним математичним апаратом. При цьому автор не захоплюється надмірною математизацією, зберігаючи клінічну спрямованість дослідження.

Здобувач виявив здатність до критичного аналізу власних результатів, адекватно визнаючи обмеження дослідження (одноцентровий характер, відносно невелика вибірка для окремих підгруп). Запропоновані перспективи подальших досліджень (багатоцентрова валідація, інтеграція з системами підтримки прийняття рішень) свідчать про стратегічне бачення розвитку наукового напрямку. Таким чином, Левицький Г.О. повністю оволодів методологією наукової діяльності та готовий до самостійної науково-дослідної роботи в галузі хірургії.

Оцінка змісту та оформлення дисертації. Дисертація викладена на 224 сторінках, містить 45 таблиць, 6 рисунків. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (187 найменувань) та додатків.

У розділі 1 продемонстровано глибоке розуміння патофізіологічних механізмів органної недостатності при гострому панкреатиті. Автор критично аналізує обмеження існуючих прогностичних систем, обґрунтовуючи необхідність пошуку нових маркерів. Детально висвітлено еволюцію хірургічних підходів від агресивної ранньої тактики до сучасної step-up стратегії.

Розділ 2 містить детальний опис методології дослідження. Висвітлено дизайн, групи та ключові етапи дослідження. Продemonстровано порівнянність груп за ключовими ознаками. Статистичні методи адекватні поставленим завданням. Окремо слід відзначити розробку власного інструменту APRES для стандартизації збору даних.

У розділі 3 проведено порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників групи порівняння, ідентифіковано патерни органної недостатності методом кластерного аналізу. Внутрішня валідація результатів факторним аналізом з квадратичне навантаженням 0,703 підтверджує об'єктивність класифікації. Визначено статистично значимі предиктори, які були включені в оригінальну прогностичну модель визначення патернів ОН.

Розділ 4 присвячений розробці та валідації прогностичної моделі. Автор демонструє поетапне удосконалення прогностичної моделі з детальним ROC-аналізом та визначенням двоетапного алгоритму класифікації пацієнтів за патернами ОН. Цю прогностичну модель було включено в модифікований диференційований алгоритм лікування гострого панкреатиту на основі патернів органної недостатності, що застосовувався в основній проспективній групі дослідження. Було проаналізовано роль гормонів тиреоїдного профілю у якості додаткового етапу диференціації пацієнтів в рамках прогностичної моделі.

Розділ 5 містить результати проспективного впровадження патерн-орієнтованого алгоритму з належним статистичним аналізом ефективності. Використання відношення шансів та довірчих інтервалів забезпечує інтерпретацію клінічної значущості. Доведено статистично значуще покращення клінічних результатів.

Висновки логічно впливають з результатів дослідження та відповідають поставленим завданням.

Практичні рекомендації конкретні та придатні для впровадження.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових праць: 1 стаття в міжнародному журналі «Surgery Open Science» (Q2), 2 статті у фахових виданнях України, 3 тези доповідей.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації:

1. Обмеженість вибірки для підгруп: при загальній вибірці 169 пацієнтів окремі патерни представлені відносно малою кількістю спостережень (мультисистемний патерн - лише 22,0%), що може обмежувати статистичну потужність висновків для даної підгрупи.
2. Відсутність зовнішньої валідації на незалежних когортах обмежує можливість узагальнення результатів на інші медичні центри з потенційно різними протоколами лікування та характеристиками пацієнтів.
3. У роботі недостатньо докладно висвітлено довгострокові результати (6-12 місяців) застосування запропонованого алгоритму, що важливо з метою оцінки якості життя пацієнтів.
3. Виключення пацієнтів з біліарною етіологією панкреатиту з дослідження суттєво обмежує застосування результатів, враховуючи, що біліарний панкреатит становить 40-60% всіх випадків гострого панкреатиту за різними даними.
4. У розділі 2 надмірно деталізовані технічні аспекти статистичних методів, що ускладнює сприйняття основної методології клінічними фахівцями.
5. Деякі таблиці (особливо таблиці 3,4-3,6) перевантажені даними і потребують чіткішої структуризації для кращого сприйняття.

У межах наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Кореляція середнього об'єму тромбоцитів (MPV) з морфологічними змінами: чи досліджували Ви кореляцію між рівнем MPV та ступенем некрозу підшлункової залози за даними КТ із контрастуванням згідно з модифікованим індексом тяжкості КТ?
2. Чи розглядали Ви можливість включення генетичних маркерів (наприклад, поліморфізмів TNF- α , IL-1 β) або показників цитокінового профілю для підвищення точності ідентифікації патернів?

3. Яким чином запропонований алгоритм може бути адаптований для пацієнтів з біліарною етіологією панкреатиту і чи плануєте Ви проведення окремого дослідження для цієї групи?

4. Як запропонований алгоритм функціонуватиме в умовах районних лікарень з обмеженими діагностичними та лікувальними можливостями?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.
Дисертаційна робота Левицького Георгія Олександровича «Диференційована хірургічна тактика при гострому тяжкому панкреатиті в залежності від прогнозування динаміки органної дисфункції» є завершеним науковим дослідженням, яке містить нове рішення актуального завдання невідкладної хірургії.

За актуальністю, методологією, науковою новизною та практичним значенням дисертація відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії» та наказу МОН України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій», а дисертант заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Хірургія».

Офіційний опонент:

Заслужений діяч науки та техніки України,
лауреат Державної премії України в галузі
науки та техніки, завідувач кафедри
хірургії № 2 Харківського національного
медичного університету, д.мед.н.,
професор

Ігор КРИВОРУЧКО

