

## **РЕЦЕНЗІЯ**

**на дисертаційну роботу Левицького Георгія Олександровича  
«Диференційована хірургічна тактика при гострому тяжкому  
панкреатиті в залежності від прогнозування динаміки органної  
дисфункції», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я)**

### **Актуальність теми дослідження**

Дисертаційна робота Левицького Г.О. присвячена надзвичайно актуальній проблемі сучасної невідкладної абдомінальної хірургії – оптимізації лікувальної тактики при гострому тяжкому панкреатиті.

За даними Global Burden of Disease Study 2019, Україна належить до країн із найвищою віково-стандартизованою захворюваністю на гострий панкреатит – приблизно 77 на 100 000 населення (95% ДІ 65,5–90), що є одним із найвищих показників у Європі. Східноєвропейський регіон демонструє стійку тенденцію до зростання захворюваності впродовж 1990–2019 років. Глобально щорічно реєструється понад 2,8 мільйона випадків гострого панкреатиту з більш ніж 115 тисячами летальних випадків.

Тяжкий перебіг спостерігається у 20-30% випадків та характеризується розвитком органної недостатності з летальністю 15-30%, що зростає до 36-40% при інфікованому панкреонекрозі. Персистуюча органна недостатність ( $\geq 48$  годин) асоціюється з летальністю 20-30%, при мультиорганній недостатності цей показник перевищує 30-50%. Особливу стурбованість викликає те, що 42-56% випадків смерті відбувається протягом перших 14 днів захворювання, що підкреслює критичну важливість ранньої діагностики та прогнозування перебігу.

Традиційні шкали APACHE II, BISAP демонструють незадовільну прогностичну цінність на рівні 11-23%, що недостатньо для прийняття хірургічних рішень. Традиційні прогностичні шкали (APACHE II, BISAP, SIRS) демонструють низьку позитивну прогностичну цінність (11-23% за даними автора), що недостатньо для прийняття хірургічних рішень. Дослідження консорціуму APPRENTICE (1544 пацієнти, 22 центри)

підтвердили, що персистуюча органна недостатність є найсильнішим детермінантом летальності, однак виявили значну гетерогенність перебігу залежно від кількості, типу та послідовності ураження органів.

Здобувач пропонує принципово новий патерн-орієнтований підхід – виділення специфічних варіантів (патернів) розвитку органної недостатності з розробкою диференційованої тактики для кожного з них. Це логічний крок у напрямку персоналізованої хірургії, що відповідає сучасним тенденціям до ідентифікації біологічно значущих субфенотипів у критичних станах.

Робота виконувалась у рамках НДР кафедри хірургії №2 ПДМУ «Обґрунтування малоінвазивних втручань в структурі лікування гострої хірургічної патології» (№ 0121U113943), що підтверджує її актуальність для практичної хірургії.

### **Загальна характеристика роботи**

**Мета та завдання дослідження.** Мета сформульована чітко і конкретно: покращити результати лікування шляхом оптимізації термінів та обсягу хірургічних втручань на основі прогнозування органної дисфункції. П'ять завдань логічно структуровані від аналізу предикторів через ідентифікацію патернів до оцінки клінічної ефективності.

**Об'єкт та предмет дослідження** визначені коректно. Дисертант досліджує не просто гострий панкреатит, а саме динаміку органної дисфункції та її варіанти, що є ключовим для вибору хірургічної тактики.

### **Структура дисертації та оцінка розділів**

**Дизайн дослідження.** Робота базується на комбінованому ретроспективно-проспективному дизайні з аналізом 169 пацієнтів протягом 2014-2024 років:

- **Етап 1 (ретроспективний, 2014-2019):** Група порівняння (n=82), розподілена на підгрупу 1a без ОН (n=41, контроль) та підгрупу 1b з ОН (n=41, основа для виявлення патернів).
- **Етап 2 (проспективний, 2020-2022):** Підгрупа 2a (n=51) для валідації та оптимізації прогностичної моделі з інтеграцією тиреоїдного

профілю, покращення розробленої тактики покрокового алгоритму лікування.

- **Етап 3 (проспективний, 2022-2024):** Підгрупа 2b (n=36) для оцінки клінічної ефективності модифікованого алгоритму лікування.

**Критерії відбору.** Обґрунтованим є виключення біліарного панкреатиту, оскільки хірургічна тактика при ньому суттєво відрізняється (обов'язкова ЕРХПГ при холангіті, ранні ендоскопічні втручання), що могло б внести неконтрольовану варіабельність у дослідження диференційованого алгоритму. Включення пацієнтів із компенсованою супутньою патологією (ІХС, гіпертензія, ЦД) відповідає реальній клінічній практиці та підвищує зовнішню валідність результатів.

**Технічне забезпечення.** Розроблена автором база даних APRES на платформі Microsoft Access 2021, хоча і не є валідованим комерційним інструментом, демонструє технічну грамотність та забезпечує відтворюваність результатів. Використання навігаційних форм та SQL-запитів для автоматизованого розрахунку прогностичних шкал є прикладом практичного підходу до структурування даних у дослідницьких цілях. Система базується на реляційній моделі даних та відповідає міжнародному стандарту LOINC версії 2.75.

### **Структура та оцінка розділів**

Робота має класичну структуру, викладена на 224 сторінках, містить 45 таблиць і 6 рисунків. Проаналізовано 187 літературних джерел, 68% з яких - іноземні публікації останніх років.

**Розділ 1. Огляд літератури.** Автор провів системний аналіз проблеми від базових понять до найновіших досягнень. Огляд не обмежується простим цитуванням, а містить критичний аналіз обмежень існуючих підходів. Розділ логічно завершується чітким формулюванням невирішених питань, що веде до власного дослідження.

**Розділ 2. Матеріали та методи.** Детальний опис дизайну дослідження з чітким обґрунтуванням критеріїв включення/виключення. Статистичні методи описані докладно – від непараметричних тестів до

факторного аналізу змішаних даних (FAMD/PCAmix) та дерев класифікації CHAID. В тексті розділу міститься прозорий опис послідовного (не рандомізованого) розподілу пацієнтів між підгрупами 2a і 2b. Використано сучасні статистичних методів (кластерний аналіз, ROC-аналіз, логістична регресія). Відображено чітке дотримання міжнародних рекомендацій (RAC 2012, WSES 2019, BMJ Best Practice) у групах дослідження.

### **Аналіз основних розділів та наукова новизна**

#### **Аналіз розділів власних досліджень**

**Розділ 3. Динаміка перебігу органної дисфункції.** Найбільший за обсягом розділ містить ретроспективний аналіз 82 пацієнтів групи порівняння. Автор застосував оригінальний підхід – замість простого порівняння груп з ОН та без ОН, він використав агломераційну ієрархічну кластеризацію для виявлення природних фенотипів. Ідентифіковано три патерни органної недостатності з унікальними характеристиками:

1. **Ранній респіраторно-ренальний (39%):** розвивається на 10.3 добу, найкоротша госпіталізація (23.6 діб), характеризується агресивною хірургічною тактикою з найвищою частотою некректомій (56.3%).

2. **Пізній респіраторний (39%):** маніфестує на 38.5 добу, найдовша госпіталізація (61.1 діб), 100% потреба в мініінвазивних втручаннях, оптимальний для step-up підходу.

3. **Ранній мультисистемний (22%):** найтяжчий, розвивається на 3 добу, летальність 22.2%, найбільша потреба у ВІТ (8.2 доби), множинні епізоди ОН протягом перебігу ГП (77.8% мали  $\geq 4$  епізоди).

Використання факторного аналізу змішаних даних (PCAmix) дозволило об'єктивно виділити патерни, модель пояснює 41.8% варіабельності, що є прийнятним показником для клінічних даних. Виявлення патернів підтверджено не лише статистично, але й клінічно – кожен патерн має специфічні часові характеристики, хірургічну тактику та прогноз.

Розроблено диференційований чотириетапний алгоритм лікування з патерн-специфічними протоколами:

- **Етап I (0-6 год):** Первинна стратифікація на основі ЧСС  $\geq 88$  уд/хв, SIRS  $\geq 1$ , BISAP  $\geq 1$ , креатинін  $> 100$  мкмоль/л, білок  $< 64$  г/л
- **Етап II (6-24 год):** Визначення патерну за ієрархічним алгоритмом CHAID
- **Етап III (24-72 год):** Ініціація патерн-специфічного лікування з урахуванням критичних часових вікон
- **Етап IV ( $> 72$  год):** Моніторинг та корекція тактики

Кожен патерн має індивідуалізовані терміни втручання: для раннього респіраторно-ренального – раннє дренування на 4-8 добу, можлива рання некректомія після 5 доби за відповідних показань; для пізнього респіраторного – відстрочені втручання на 24-40 добу з акцентом на мініінвазивні методи; для раннього мультисистемного – готовність до екстрених операцій з першої доби.

**Розділ 4. Прогнозування виникнення та перебігу ОН.** Проспективна валідація на 51 пацієнті підгрупи 2а. Автор не просто перевіряв модель, а оптимізував її, використовуючи ROC-аналіз та дерева рішень CHAID.

#### **Ключові досягнення:**

- Чутливість зросла з 46.2% до 94.9% після оптимізації порогових значень
- Успішна класифікація пацієнтів за патернами покращилась з 33.3% до 74.5%
- Загальна точність моделі – 84.3%

Інтеграція показників вільного Т3, Т4 і ТТГ як третього рівня класифікації дозволила досягти 98% точності ідентифікації пацієнтів у складних випадках. Найнижчі показники Т4 ( $16.470 \pm 1.017$  нмоль/л) виявлені при респіраторно-ренальному патерні, що відповідає концепції еутиреоїдного патологічного синдрому. Важливо, що тиреоїдний профіль запропоновано як додатковий (не обов'язковий) інструмент диференціації для складних випадків, що робить підхід економічно виправданим.

#### **Нові предиктори:**

- $MPV \geq 11.8$  фл:  $AUC=0.816$ , чутливість 77.3%, специфічність 80.0% (важливо – це рутинний показник загального аналізу крові без додаткових витрат)
- Лімфоцити  $>1.6 \times 10^9/\text{л}$ :  $AUC=0.718$  для ОН
- Лімфоцити  $>1.889 \times 10^9/\text{л}$ :  $AUC=0.746$  для МОН

**Розділ 5. Корекція і тактика лікування.** Порівняння результатів лікування традиційним методом (підгрупа 1b,  $n=41$ ) та з використанням нового алгоритму (підгрупа 2b,  $n=36$ ).

Ключові досягнення:

1. Частота персистоючої ОН знизилась з 90.2% до 50.0% ( $OR=0.11$ ,  $p<0.0001$ ).
2. Мультиорганна ОН зменшилась з 31.7% до 5.6% ( $OR=0.13$ ,  $p=0.004$ ).
3. Госпіталізація скоротилась на 13.9 днів (31.5%).
4. Кількість операцій зменшилась на 41%.

Автор провів патерн-специфічний аналіз, довівши різну ефективність підходів для кожного патерну.

**Патерн-специфічна ефективність:**

- ранній респіраторно-ренальний: елімінація летальності (0% проти 12.5%);
- пізній респіраторний: скорочення госпіталізації на 27.1 день ( $p=0.009$ );
- ранній мультисистемний: зменшення персистоючої ОН з 88.9% до 33.3% ( $p=0.008$ ).

У 33.3% пацієнтів високого ризику вдалося запобігти розвитку органної недостатності – це один із найбільш клінічно значущих результатів дослідження.

Збільшення черезшкірних дренажів рідинних скупчень у 2.43 рази при зменшенні відкритих операцій на 41% демонструє успішне впровадження step-up підходу, що узгоджується з рекомендаціями WSES 2019 та результатами рандомізованих досліджень (PANTER trial, TENSION trial).

**Розділ 6** (8 стор.) – стислий, але змістовний аналіз. Автор чесно вказує на обмеження (одноцентровий характер, невелика вибірка, відсутність зовнішньої валідації), що свідчить про наукову зрілість та критичне мислення.

### **Наукова новизна**

Дисертант вперше:

1. **Ідентифікував три клінічні патерни органної недостатності** при тяжкому панкреатиті, використовуючи об'єктивні математичні методи кластеризації. Кожен патерн має специфічні часові (медіана початку: 10.3, 38.5, 3.0 діб), клінічні та прогностичні характеристики.

2. **Довів роль MPV як раннього предиктора ОН** з високою дискримінаційною здатністю ( $AUC=0.816$ ). Важливо, що це простий і доступний показник, який визначається рутинно в складі загального аналізу крові без додаткових витрат.

3. **Розробив двоетапну ієрархічну прогностичну модель** з комплексними критеріями першого етапу ( $ЧСС \geq 88$ ,  $SIRS \geq 1$ ,  $BISAP \geq 1$ , креатинін  $>100$ , білок  $<64$ ) та алгоритмом CHAID для диференціації патернів на другому етапі. Модель підвищила чутливість з 46.2% до 94.9%.

4. **Інтегрував тиреоїдний профіль у прогностичну модель** як опціональний третій рівень класифікації, що підвищило точність до 98% у складних випадках. Виявлено патерн-специфічні відмінності, що відповідає концепції еутиреоїдного патологічного синдрому.

5. **Розробив диференційований покроковий алгоритм лікування** з патерн-специфічними термінами втручань та критичними часовими вікнами для кожного типу органної недостатності, що доповнює та уточнює існуючі міжнародні рекомендації (WSES 2019, IAP/APA, BMJ Best Practice).

### **Практичне значення, зауваження та висновок**

Результати мають безпосереднє застосування в хірургічній практиці:

1. **Доступність та економічна ефективність.** Алгоритм базується на доступних показниках (ЧСС, креатинін, MPV, SIRS), які можна

визначити в будь-якій лікарні. MPV входить до рутинного загального аналізу крові без додаткових витрат. Тиреоїдний профіль рекомендовано лише для складних випадків (опціонально). Час прийняття рішення: первинна стратифікація 0-6 годин, визначення патерну 6-24 години.

## **2. Конкретні протоколи для кожного патерну:**

- **ранній респіраторно-ренальний:** раннє дренування черевної порожнини (4-8 доба), профілактична респіраторна підтримка, готовність до ранньої некректомії (медіана 5 діб);
- **пізній респіраторний:** відстрочені мініінвазивні втручання (24-40 доба), акцент на профілактику інфікування, максимально консервативна тактика;
- **ранній мультисистемний:** агресивна початкова терапія з першої доби, готовність до екстрених втручань, інвазивний гемодинамічний моніторинг.

## **3. Доведена клінічна ефективність:**

- запобігання ОН у 33.3% пацієнтів високого ризику;
- збільшення черезшкірних дренувань рідинних скупчень в 2.43 раза при зменшенні відкритих операцій на 41%;
- скорочення госпіталізації майже на 2 тижні.

## **4. Економічний ефект:**

- скорочення тривалості госпіталізації на 31.5% має пряме економічне значення;
- зменшення частоти відкритих операцій на 41% знижує як прямі, так і непрямі витрати;
- зниження частоти ускладнень зменшує потребу в тривалій інтенсивній терапії.

## **Зауваження**

1. В розділі 3 при описі хірургічних втручань недостатньо деталізовані технічні аспекти виконання черезшкірних дренажів – діаметр дренажів, методи візуалізації, критерії видалення дренажів.

2. У розділі 4 варто було б порівняти ефективність розробленого алгоритму не тільки з BISAP та SIRS, але й з сучасною шкалою PASS (Pancreatitis Activity Scoring System).

3. В практичних рекомендаціях не вказано конкретні об'єми інфузійної терапії та темпи введення рідини для різних патернів у перші 24-48 годин.

### **Запитання**

1. При якому мінімальному об'ємі рідинного скупчення Ви рекомендуєте виконувати черезшкірне дренажування при ранньому респіраторно-ренальному патерні?

2. Який оптимальний термін від початку захворювання для виконання першого КТ-контролю при різних патернах?

3. Що конкретно робили для запобігання ОН у кожного патерну? (рання інфузія? профілактична респіраторна підтримка? рання нутритивна підтримка?)

Наведені зауваження мають рекомендаційний характер і не знижують загальної високої оцінки роботи.

### **Апробація результатів**

Основні положення доповідались на трьох всеукраїнських конференціях «МЕДИЧНА НАУКА» (2022-2024). Опубліковано 6 наукових праць, включаючи статтю в журналі "Surgery Open Science" (Q2 Scopus, IF=1.7). Публікації адекватно відображають зміст дисертації та демонструють поетапне розгортання дослідження від ранніх предикторів до повного алгоритму.

### **ВИСНОВОК**

Дисертація Левицького Г.О. «Диференційована хірургічна тактика при гострому тяжкому панкреатиті в залежності від прогнозування динаміки органної дисфункції» є завершеною науково-дослідною роботою,

в якій вирішено важливе завдання сучасної хірургії - підвищення ефективності лікування тяжкого гострого панкреатиту через впровадження патерн-орієнтованого підходу.

Робота виконана на високому методологічному рівні з використанням сучасних статистичних методів (кластерний аналіз, факторний аналіз змішаних даних, ROC-аналіз, дерева класифікації CHAID), містить вагомий наукові результати (ідентифікація 3 патернів ОН, валідована прогностична модель з чутливістю 94.9%, диференційований алгоритм лікування) та має безпосереднє практичне значення для хірургічних стаціонарів.

За актуальністю, науковою новизною, практичною значущістю та оформленням дисертація відповідає вимогам наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» та «Порядку присудження ступеня доктора філософії» затвердженого Постановою КМ України №44 від 12.01.2022 р., а її автор, Левицький Георгій Олександрович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

**Рецензент:**

доцент закладу вищої освіти

кафедри хірургії №1

Полтавського державного

медичного університету,

к.мед.н.,



Дмитро ІВАЩЕНКО



**ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ**  
**Начальник відділу кадрів**  
**З. Г. Бойко**