

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», галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Актуальність обраної теми роботи. Гострий панкреатит залишається однією з найактуальніших проблем невідкладної абдомінальної хірургії з частотою 33 – 74 випадки на 100 000 населення щорічно та тенденцією до зростання. В Україні захворюваність складає 67 – 70 випадків на 100 000 населення, що перевищує середньоєвропейські показники. Особливо тривожною є динаміка зростання частки тяжкого гострого панкреатиту – з 17,5% у 2020 році до 21,8% у 2023 році.

Тяжкий перебіг гострого панкреатиту спостерігається у 20 – 30% випадків і характеризується розвитком органної недостатності з летальністю 15 – 30%, яка зростає до 40% при інфікованому панкреонекрозі. При персистуючій органній недостатності летальність сягає 20 – 30%, а при мультиорганній недостатності перевищує 50%. Критичним є те, що 42 – 56% випадків смерті відбувається протягом перших 2 тижнів захворювання, що підкреслює важливість раннього прогнозування перебігу та вибору оптимальної хірургічної тактики.

Незважаючи на еволюцію хірургічних підходів від ранніх відкритих втручань до сучасної "step-up" тактики, існуючі прогностичні системи (APACHE II, BISAP, SIRS) мають низьку позитивну прогностичну цінність (11 – 23%) та не враховують гетерогенність перебігу органної недостатності. Відсутність чітких критеріїв для ранньої ідентифікації варіантів розвитку органної дисфункції та патерн-специфічних протоколів лікування обумовлює

актуальність дослідження нових предикторів, зокрема середнього об'єму тромбоцитів та тиреоїдного профілю, для розробки диференційованої хірургічної тактики.

Виходячи з вищенаведеного, дисертаційна робота Левицького Г.О. є актуальним дослідженням, що має важливе наукове та практичне значення для сучасної невідкладної хірургії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень Полтавського державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри хірургії № 2 «Обґрунтування малоінвазивних втручань в структурі лікування гострої хірургічної патології» № державної реєстрації 0121U113943.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів. У дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуальної проблеми невідкладної хірургії – підвищення ефективності лікування тяжкого гострого панкреатиту шляхом розробки диференційованої хірургічної тактики на основі ранньої ідентифікації патернів органної недостатності.

Дисертантом вперше на основі комплексного аналізу клініко-лабораторних показників у 169 пацієнтів ідентифіковано три характерні патерни органної недостатності при гострому панкреатиті: ранній респіраторно-ренальний (39,0%), пізній респіраторний (39,0%) та ранній мультисистемний (22,0%), які суттєво відрізняються за часом виникнення (медіана 10,3; 38,5 та 3,0 діб відповідно), залученими системами органів та клінічним перебігом.

Вперше встановлено прогностичну роль середнього об'єму тромбоцитів (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 значимість підвищення рівня лімфоцитів $>1,6 \times 10^9/\text{л}$ для прогнозування органної недостатності ($AUC=0,718$) та $>1,889 \times 10^9/\text{л}$ для розвитку мультиорганної недостатності ($AUC=0,746$).

Автором розроблено двоетапну прогностичну модель для ранньої ідентифікації патернів органної недостатності, яка після модифікації продемонструвала підвищення чутливості виявлення з 46,2% до 94,9% та успішну класифікацію 98% пацієнтів за патернами із загальною точністю 84,3%.

Уточнено дані щодо ролі тиреоїдного профілю у прогнозуванні перебігу гострого панкреатиту. Виявлено патерн-специфічні відмінності для Т4 ($p=0,087$) та ТТГ ($p=0,061$). Використання цих показників як додаткового (третього) рівня класифікації в модифікованій прогностичній моделі дозволило диференціювати пацієнтів, які залишились невизначеними після застосування основних критеріїв.

Практичне значення отриманих результатів. Автором обґрунтовано клінічне застосування патерн-орієнтованого підходу до лікування тяжкого гострого панкреатиту, що дозволило знизити загальну летальність з 12,2% до 8,3%, вірогідність розвитку органної недостатності у пацієнтів високого ризику на 43,3%, зокрема персистуючої з 90,2% до 50,0%. Також при використанні алгоритму лікування за патернами ОН зменшено середню тривалість перебування у стаціонарі з 44,1 до 30,2 діб.

Доведено ефективність використання MPV як раннього предиктора органної недостатності, що дозволяє стратифікувати пацієнтів у перші 24 години госпіталізації та своєчасно корегувати лікувальну тактику.

Розроблено та впроваджено патерн-специфічні протоколи хірургічного лікування: для раннього респіраторно-ренального патерну – пріоритет малоінвазивних втручань, для пізнього респіраторного – відтерміновані втручання після 4-го тижня, для раннього мультисистемного – інтенсивна підтримувальна терапія з мінімізацією інвазивних процедур у ранню фазу.

Запропонована модифікована прогностична модель може бути використана як інструмент підтримки клінічних рішень у відділеннях невідкладної хірургії та інтенсивної терапії. Розроблено спеціалізований

інструмент APRES на базі Microsoft Access 2021 для систематизованого збору та аналізу даних пацієнтів із гострим панкреатитом.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Результати дисертаційного дослідження базуються на аналізі даних обстеження та лікування 169 пацієнтів із гострим панкреатитом помірно тяжкого та тяжкого ступеню, які лікувались у КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» протягом 2014 – 2024 років.

Автором використані сучасні методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні (включаючи визначення MPV, тиреоїдного профілю), інструментальні (КТ з болюсним підсиленням, УЗД), прогностичні шкали (BISAP, mMODS, SIRS, mCTSI). Статистична обробка проводилась із використанням XLSTAT 2021, включаючи агломераційну ієрархічну кластеризацію, ROC-аналіз, логістичну регресію, факторний аналіз змішаних даних (FAMD/PCAmix), дерева класифікації CHAID.

Дизайн дослідження є методологічно коректним: ретроспективне дослідження групи порівняння (2014 – 2019 рр., n=82) та проспективне дослідження основної групи (2020 – 2024 рр., n=87). Розмір вибірки та обсяг методів є достатніми для досягнення поставленої мети, що дозволило отримати статистично достовірні результати.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Дисертант успішно досяг поставленої мети, послідовно вирішивши всі п'ять завдань дослідження: від аналізу динаміки органної дисфункції та ідентифікації патернів до розробки прогностичної моделі та оцінки її клінічної ефективності.

Здобувач продемонстрував вміння працювати з різнотипними даними (ретроспективними та проспективними), критично аналізувати отримані результати та формулювати обґрунтовані висновки. Особливо слід відзначити здатність дисертанта до синтезу комплексної інформації – від молекулярних механізмів патогенезу до практичних алгоритмів лікування.

Логічна структура роботи, коректна інтерпретація статистичних результатів, адекватне визнання обмежень дослідження та окреслення перспектив подальших досліджень свідчать, що дисертант Левицький Г.О. оволодів необхідними компетенціями для проведення самостійної наукової діяльності.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Дисертаційна робота є рукописом, представленим державною науковою мовою на 224 сторінках друкованого тексту, містить 45 таблиць і 6 рисунків, та складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Список використаних джерел містить 187 найменувань.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, визначено мету та п'ять завдань дослідження, об'єкт та предмет дослідження, представлено наукову новизну та практичне значення роботи, зазначено особистий внесок здобувача, інформацію щодо апробації результатів.

Розділ 1 (огляд літератури) присвячений аналізу сучасних аспектів діагностики та лікування гострого панкреатиту. Детально розглянуто питання етіології, патогенезу органної недостатності, існуючі прогностичні системи та їх обмеження, роль біомаркерів у прогнозуванні перебігу захворювання. Особливу увагу приділено еволюції хірургічної тактики та концепції "step-up" підходу. Огляд літератури демонструє глибоке розуміння проблематики та обґрунтовує необхідність проведеного дослідження.

Розділ 2 (матеріали та методи) містить детальний опис дизайну дослідження, критеріїв включення/виключення, характеристику досліджуваної вибірки. Ретельно описані методи клінічного обстеження, лабораторні методики, інструментальні дослідження, прогностичні шкали. Окремо представлено розроблений автором інструмент APRES для

систематизації даних. Детально викладено статистичні методи аналізу, що забезпечує відтворюваність дослідження.

Розділ 3 присвячений аналізу динаміки органної дисфункції у пацієнтів ретроспективної групи порівняння. Автором проведено порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників залежно від наявності органної недостатності, визначено часові характеристики її розвитку, досліджено взаємозв'язок з локальними ускладненнями. На основі кластерного аналізу вперше ідентифіковано три патерни органної недостатності та визначено специфічні клініко-лабораторні та інструментальні характеристики.

Розділ 4 містить результати розробки та валідації прогностичної моделі органної недостатності на пацієнтах проспективної основної групи а також модифікація диференційованого алгоритму лікування гострого панкреатиту на основі патернів ОН. Детально представлено ROC-аналіз предикторів розвитку ОН та відповідних патернів ОН. Покроково описано створення двоетапної моделі, її тестування на підгрупі 2а основної групи. Окремо досліджено роль тиреоїдного профілю як додаткового рівня класифікації у складних випадках диференціації за патернами.

Розділ 5 присвячений оцінці ефективності патерн-орієнтованого підходу в основній групі. Представлено патерн-специфічні протоколи лікування, проаналізовано структуру хірургічних втручань, терміни їх виконання. Доведено покращення клінічних результатів: скорочення тривалості лікування, зменшення частоти повторних відкритих оперативних втручань, зниження летальності.

В аналізі та узагальненні результатів автор системно підсумовує отримані дані, співставляє їх з результатами інших досліджень, обґрунтовує переваги запропонованого підходу. Сформульовані логічні висновки повністю відповідають поставленим завданням. Практичні рекомендації є конкретними та придатними для впровадження в клінічну практику.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Загальний обсяг публікацій, в яких представлено основні результати

дисертаційної роботи, є достатнім: опубліковано 6 наукових праць, включаючи 1 статтю в міжнародному рецензованому журналі "Surgery Open Science" (Impact Factor: 1.7, Q2), 2 статті у фахових наукових виданнях України, 3 тези доповідей на всеукраїнських конференціях.

Результати дослідження були апробовані на щорічних всеукраїнських науково-практичних конференціях молодих учених "МЕДИЧНА НАУКА" (2022, 2023, 2024 рр.) з доповідями щодо ролі респіраторної недостатності, біохімічних маркерів та MPV у прогнозуванні органної недостатності при гострому панкреатиті.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Результати дисертації можуть слугувати підґрунтям для використання у якості елемента розробки національних клінічних протоколів лікування тяжкого гострого панкреатиту. Запропонована прогностична модель та патерн-орієнтований підхід можуть бути впроваджені у відділеннях невідкладної хірургії та інтенсивної терапії. Розроблений інструмент APRES може використовуватись для створення регіональних та національних реєстрів пацієнтів із гострим панкреатитом.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. Рукопис дисертаційної роботи перевірений на наявність академічного плагіату. У результаті аналізу звіту перевірки експертом Полтавського державного медичного університету не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації даних. Текст дисертації є оригінальним та не порушує принципів академічної доброчесності.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації. Представлене дисертаційне дослідження є актуальним, методологічно коректним та заслуговує на загальну позитивну оцінку. В ході рецензування виникли окремі зауваження, які не є принциповими і не знижують наукову та практичну значущість роботи:

1. У розділі 3 при ідентифікації патернів органної недостатності варто було б детальніше проаналізувати вплив супутньої патології (цукровий

діабет, серцево-судинні захворювання) на формування та перебіг конкретного патерну, оскільки коморбідність може суттєво модифікувати клінічну картину.

2. При описі модифікованої прогностичної моделі в розділі 4 варто було б представити більш детальний аналіз випадків хибнопозитивної та хибнонегативної класифікації для визначення її обмежень.
3. У розділі 5 при оцінці результатів варто було б представити дані спостереження пацієнтів після виписки зі стаціонару для оцінки частоти повторних госпіталізацій та розвитку хронічного панкреатиту.

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

1. Чи розглядали Ви можливість інтеграції запропонованої прогностичної моделі з існуючими міжнародними шкалами (APACHE II, SOFA) для підвищення точності прогнозування?
2. Які практичні рекомендації Ви можете надати щодо оптимальних термінів визначення MPV та тиреоїдного профілю для максимальної прогностичної цінності?
3. Чи плануєте Ви проведення багатоцентрового дослідження для зовнішньої валідації запропонованої моделі та патерн-орієнтованого підходу?

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 завершеною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення актуального наукового завдання невідкладної хірургії – підвищення ефективності лікування тяжкого гострого панкреатиту шляхом розробки патерн-орієнтованої хірургічної тактики на основі ранньої ідентифікації варіантів перебігу органної недостатності.

За актуальністю, обсягом проведеного дослідження та його методологією, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, висновками і рекомендаціями дисертація повністю відповідає вимогам положення Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» та наказу Міністерства освіти і науки 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».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри хірургії з курсом
невідкладної та судинної хірургії
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України,
д.мед.н., професор

Ярослав СУСАК

