

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 обраної теми дисертації, зв'язок із науковими
програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота Левицького Г.О. присвячена надзвичайно актуальній проблемі сучасної невідкладної абдомінальної хірургії – оптимізації лікувальної тактики при гострому тяжкому панкреатиті. Україна входить до переліку країн із найвищою віково-стандартизованою захворюваністю на гострий панкреатит — близько 77 на 100 000 (95% ДІ 65,5–90). Водночас у Східній Європі фіксується зростання цього показника впродовж 1990–2019 рр.. За даними Global Burden of Disease Study 2019, у світі щорічно реєструється понад 2,8 мільйонів випадків гострого панкреатиту з більш ніж 115 тисячами летальних випадків. Особливу стурбованість викликає зростання частки тяжкого гострого панкреатиту з 17,5% у 2020 році до 21,8% у 2023 році за даними національного реєстру.

Незважаючи на впровадження сучасних мініінвазивних технологій та step-up підходу, летальність при тяжкому гострому панкреатиті залишається високою. За сучасними даними, загальна летальність становить 1-2%, але при тяжких формах з органною недостатністю (ОН) досягає 20%, а при некротизуючому панкреатиті – 20-40%. При мультиорганній недостатності летальність перевищує 50%, що підкреслює критичну важливість раннього прогнозування та диференційованого підходу до лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри хірургії №2 Полтавського державного медичного університету: «Обґрунтування малоінвазивних втручань в структурі лікування гострої хірургічної патології»

(держреєстрація № 0121U113943) та «Прогнозування та профілактика ускладнень при гострій абдомінальній хірургічній патології» (держреєстрація № 0111U006299).

Особистий внесок здобувача

Дисертація є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автором особисто розроблено дизайн дослідження, проведено збір та аналіз клінічного матеріалу 169 пацієнтів протягом 2014-2024 років. Заслугує на особливу увагу створення оригінального програмного інструменту APRES (Advanced Platform for Research and Evidence Systemization) на базі Microsoft Access 2021 для систематизації та аналізу даних пацієнтів з гострим панкреатитом.

Здобувачем самостійно виконано статистичну обробку даних з використанням сучасного програмного забезпечення XLSTAT Perpetual 2021.2, розроблено двоетапну прогностичну модель визначення патернів ОН, проведено ROC-аналіз для оптимізації порогових значень предикторів. Автором особисто проаналізовано клінічні, лабораторні та інструментальні дані, визначено характерні патерни перебігу ОН, розроблено диференційований алгоритм хірургічного лікування. Особистий внесок автора в опублікованих працях відповідає критеріям авторства згідно з рекомендаціями ICMJE.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій

Наукові положення дисертації базуються на достатньому клінічному матеріалі – проаналізовано результати лікування 169 пацієнтів, розподілених на групу порівняння (82 пацієнти, 2014-2019 рр.) та основну групу (87 пацієнтів, 2020-2024 рр.). Група порівняння включала підгрупу 1a без ОН (41 пацієнт) та підгрупу 1b з ОН (41 пацієнт). Основна група розділена на підгрупу 2a (51 пацієнт) для валідації прогностичної моделі та підгрупу 2b (36 пацієнтів) для оцінки ефективності вдосконаленого алгоритму.

Методологія дослідження відповідає сучасним вимогам доказової медицини. Застосовано адекватні методи статистичного аналізу: критерій Манна-Уїтні, критерій Вілкоксона, ROC-аналіз, логістична регресія, метод дерева рішень CHAID, факторний аналіз змішаних даних (FAMD/PCAmix), агломераційна ієрархічна кластеризація. Висновки логічно випливають з результатів дослідження та повністю відповідають поставленим завданням.

Ступінь новизни результатів дисертаційного дослідження

Принципово новим науковим досягненням є розробка комплексної концепції патерн-орієнтованого підходу до стратифікації та лікування тяжкого гострого панкреатиту. Вперше на основі агломераційної ієрархічної кластеризації та факторного аналізу змішаних даних ідентифіковано три унікальних патерни ОН, кожен з яких має специфічні часові, клінічні та прогностичні характеристики. Ранній респіраторно-ренальний патерн (39% пацієнтів) характеризується швидким розвитком поєднаної дихальної та ниркової дисфункції з медіаною виникнення 10.3 доби, домінуванням асцити та плеврального випоту, найкоротшою тривалістю госпіталізації (23.6 ± 8.6 діб) та летальністю 12.5%. Пізній респіраторний патерн (39%) відрізняється відстроченим розвитком переважно дихальної недостатності на 38.5 добу, високою частотою інфікованого некрозу (75%), найдовшою госпіталізацією (61.1 ± 29.4 діб). Ранній мультисистемний патерн (22%) має найгірший прогноз з фульмінантним розвитком поліорганної недостатності на 3.0 добу, максимальною летальністю (22.2%) та потребою в екстрених хірургічних втручаннях у 55.6% випадків.

Інноваційним є встановлення ролі середнього об'єму тромбоцитів як незалежного раннього предиктора ОН. Вперше на українській популяції доведено, що Mean Platelet Volume (MPV) ≥ 11.8 фл у перші 72 години є високочутливим (77.3%) та специфічним (80.0%) маркером розвитку ранньої ОН з площею під ROC-кривою 0.816 ($p < 0.001$). Визначено

динамічні зміни MPV протягом захворювання та доведено його асоціацію з ризиком тромботичних ускладнень (OR=4.23, 95% CI 1.89-9.45).

Вперше інтегровано показники тиреоїдного профілю в комплексну прогностичну модель. Встановлено патерн-специфічні особливості тиреоїдної дисфункції: найнижчі показники вільного T4 (16.470 ± 1.017 нмоль/л) при ранньому респіраторно-ренальному патерні. Включення тиреоїдних маркерів дозволило підвищити точність класифікації пацієнтів за патернами з 74.5% до 98%.

Унікальною розробкою є створення програмного інструменту APRES на платформі Microsoft Access 2021, який забезпечує структуроване збирання клінічних даних, автоматично розраховує 6 прогностичних шкал (APACHE II, BISAP, mMODS, SIRS, CTSI, mCTSI), генерує комплексні двомовні звіти. Розроблена двоетапна прогностична модель продемонструвала підвищення чутливості виявлення ОН з 46.2% при використанні оригінальної CHAID-моделі до 94.9% при застосуванні модифікованого алгоритму. Модель перевершує традиційні прогностичні шкали (BISAP, APACHE II, SIRS), які за даними літератури мають позитивну прогностичну цінність лише 11-23%.

Оцінка структури дисертації, мови та стилю викладення

Дисертація має традиційну структуру, містить анотацію українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (187 найменувань) та додатки. Робота викладена на 224 сторінках, ілюстрована 45 таблицями та 6 рисунками.

Вступ містить всі необхідні елементи відповідно до вимог МОН України. Актуальність обґрунтована сучасними епідеміологічними даними, чітко сформульовані мета та 5 завдань дослідження.

Розділ 1. Огляд літератури структурований на 9 підрозділів. Проаналізовано 76 джерел за останні 10 років, з яких більше половини - англomовні публікації в журналах Q1-Q2. Критично оцінено існуючі

прогностичні шкали відповідно до рекомендацій WSES 2019 та BMJ Best Practice 2024.

Розділ 2. Матеріали та методи детально описує дизайн дослідження, критерії включення/виключення, розроблену базу даних APRES з технічними специфікаціями. Статистичні методи представлені вичерпно.

Розділ 3. Динаміка перебігу органної дисфункції у пацієнтів із тяжким гострим панкреатитом містить результати ретроспективного аналізу 82 пацієнтів. Логічно представлено процес ідентифікації патернів та розробку прогностичної моделі.

Розділ 4. Прогнозування виникнення та перебігу органної недостатності при тяжкому гострому панкреатиті представляє результати проспективної апробації на 51 пацієнті з валідацією прогностичної двоетапної моделі. Детально проаналізовано діагностичну ефективність моделі.

Розділ 5. Корекція і тактика лікування гострого панкреатиту залежно від динаміки органної дисфункції містить порівняльний аналіз результатів лікування та оцінку клінічної ефективності застосування диференціації пацієнтів за відповідними патернами ОН. Переконливо доведено переваги патерн-орієнтованого підходу.

Розділ 6. Аналіз та узагальнення результатів дослідження синтезує отримані результати.

Мова викладення чітка, науково обґрунтована. Хірургічна термінологія використовується коректно.

Висновок про повноту опублікування основних положень дисертації. Матеріали дисертації достатньо повно висвітлені в наукових публікаціях. Опубліковано 6 наукових праць, серед яких:

- стаття в міжнародному рецензованому журналі "Surgery Open Science" (2024, Vol. 19, Impact Factor: 1.7, Q2 за Scopus) "Predicting the dynamics of organ failure in patients with acute pancreatitis depending on the mean platelet volume", що свідчить про міжнародне визнання

результатів дослідження;

- дві статті у фахових наукових виданнях України, затверджених МОН, категорія Б;
- три тези доповідей на всеукраїнських науково-практичних конференціях.

Результати дослідження апробовано на всеукраїнських науково-практичних конференціях молодих учених "МЕДИЧНА НАУКА" (2022-2024 рр.), де представлено ключові аспекти роботи. Публікації повністю розкривають зміст дисертації та відповідають вимогам МОН України.

Наукове та практичне значення отриманих результатів.

Наукове значення полягає в розвитку концепції патерн-орієнтованого підходу до лікування тяжкого гострого панкреатиту. Доведено гетерогенність перебігу ОН та необхідність диференційованої тактики. Встановлено патофізіологічні особливості різних патернів, що відкриває перспективи для подальших досліджень молекулярних механізмів органної дисфункції. Інтеграція сучасних біомаркерів у прогностичну модель створює підґрунтя для розвитку персоналізованих підходів до лікування пацієнтів з гострим панкреатитом.

Практична цінність роботи визначається розробкою чітких алгоритмів діагностики та лікування, які можуть бути впроваджені в роботу хірургічних стаціонарів. Використання простих та доступних маркерів (MPV, ЧСС, креатинін, SIRS) дозволяє проводити стратифікацію ризиків без складного обладнання.

Клінічна ефективність впровадження:

- запобігання розвитку ОН у 33.3% пацієнтів високого ризику;
- зниження частоти персистуючої ОН з 90.2% до 50.0% ($p < 0.0001$);
- зменшення частоти мультиорганної ОН з 31.7% до 5.6% ($p = 0.004$);
- скорочення тривалості госпіталізації на 13.9 днів (31.5%, $p = 0.015$);
- зменшення кількості відкритих оперативних втручань на 41% ($p = 0.037$);

- збільшення частоти черезшкірних аспірацій у 2.43 раза ($p=0.045$).

Економічний ефект від скорочення термінів лікування та зменшення кількості операцій є суттєвим, що важливо в умовах обмежених ресурсів системи охорони здоров'я.

Відсутність порушень академічної доброчесності. Згідно з результатами перевірки в системі виявлення текстових збігів Полтавського державного медичного університету, дисертаційна робота та публікації Левицького Г.О. не містять ознак академічного плагіату. Дослідження проведено з дотриманням принципів біомедичної етики, протокол схвалено комісією з біоетики ПДМУ. Від усіх пацієнтів отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. Принципових зауважень щодо змісту та методології дослідження немає. Робота виконана на високому науковому рівні з використанням сучасних методів дослідження та статистичного аналізу. Водночас, вважаю за необхідне звернути увагу на деякі моменти:

1. У розділі 2 при описі методів візуалізації доцільно було б додати конкретні протоколи КТ-сканування з параметрами контрастування.
2. У розділі 3 таблиця з характеристиками патернів містить 18 параметрів, що ускладнює візуальне сприйняття. Рекомендується розділити її на тематичні таблиці.
3. У розділі 3 при описі патернів ОН бажано було б представити ROC-криві для кожного патерну окремо, а не тільки загальну модель.

Запитання до здобувача

1. Яким чином визначались оптимальні терміни переходу від консервативної терапії до мініінвазивних втручань при різних патернах ОН? Чи існують специфічні клінічні або лабораторні критерії для інтенсифікації лікувальної тактики в рамках step-up підходу?
2. Враховуючи суперечливі дані літератури щодо MPV при гострому панкреатиті, як Ви пояснюєте механізм підвищення $MPV \geq 11.8$ фл при

ранній ОН?

3. Як оцінюєте можливість впровадження алгоритму в районних стаціонарах без визначення тиреоїдного профілю?

Наведені зауваження та запитання мають дискусійний характер і не применшують наукової та практичної цінності дисертаційної роботи.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Левицького Георгія Олександровича «Диференційована хірургічна тактика при гострому тяжкому панкреатиті в залежності від прогнозування динаміки органної дисфункції», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Шейка Володимира Дмитровича, є завершеним самостійним науковим дослідженням, що вирішує актуальну наукову задачу сучасної абдомінальної хірургії – покращення результатів лікування пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом шляхом розробки та впровадження патерн-орієнтованого підходу з урахуванням прогнозування динаміки органної дисфункції.

Робота містить нові науково обґрунтовані результати, які мають суттєве значення для розвитку невідкладної абдомінальної хірургії. Ідентифікація патернів ОН та розробка диференційованого алгоритму хірургічного лікування створюють підґрунтя для персоналізації терапевтичних стратегій. Впровадження розробленого алгоритму дозволяє оптимізувати терміни та обсяг хірургічних втручань, що призводить до покращення клінічних результатів та зниження економічних витрат на лікування.

Дисертація відповідає сучасним науковим тенденціям в галузі панкреатології та хірургії. Результати дослідження мають важливе значення для подальшого розвитку персоналізованого підходу в лікуванні гострого панкреатиту.

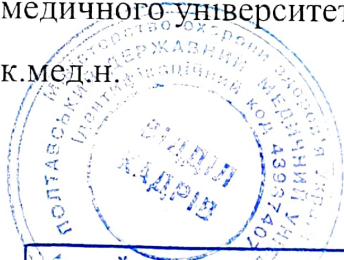
За актуальністю теми, науковою новизною, обґрунтованістю висновків, теоретичним та практичним значенням, повнотою викладу в наукових публікаціях дисертаційна робота Левицького Георгія Олександровича

повністю відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. "Про затвердження вимог до оформлення дисертації" та "Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії" №44 від 12 січня 2022 р. (зі змінами внесеними згідно з Постановою КМУ №341 від 21 березня 2022 р.), а її автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина.

Рецензент

доцент закладу вищої освіти,
завідувач кафедри хірургії №1
Полтавського державного
медичного університету,
к.мед.н.

Микола КРАВЦІВ



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник Відділу кадрів
З. Г. Бойко