

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Дронова Олексія Івановича на дисертаційну роботу Гончарової Наталі Миколаївни на тему: «Діагностика та хірургічне лікування ускладнених псевдокіст підшлункової залози», поданої до Спеціалізованої вченої ради Д 64.600.01 на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія

**Актуальність обраної теми.** Дисертаційна робота присвячена проблемі діагностики та лікування ускладнених псевдокіст підшлункової залози. Актуальність цієї проблеми не викликає сумніву, тому що згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я в останні два десятиріччя спостерігається значне зростання кількості хворих на псевдокісти підшлункової залози, яке безпосередньо залежить від збільшення захворюваності населення гострим чи хронічним панкреатитами.

Залишаються дискутабельними питання вибору оптимальних термінів та раціонального способу операції при ускладнених псевдокістах підшлункової залози з позиції максимального збереження функції підшлункової залози та мінімальної оперативної травми, зменшення клінічних проявів ускладнених псевдокіст в післяопераційному періоді та поліпшення якості життя оперованих хворих.

В останні роки активно проводиться вивчення ендотеліальної дисфункції у хворих при гострому та хронічному панкреатитах, та їх ускладненнях.

До теперішнього часу не існує науково обґрунтованих рекомендацій, щодо лікування ускладнених псевдокіст підшлункової залози, тому фундаментальні та прикладні дослідження проблеми, яка розглядається, направлені на вирішення наступних ключових питань: патогенез розвитку псевдокіст підшлункової залози та рання діагностика морфологічних змін, стан печінкового та спланхнічного кровотоку, показання до проведення

різних лікувальних заходів, у тому числі й малоінвазивних, при лікуванні цієї категорії хворих, вивчення якості життя при довготривалому консервативному, ендоскопічному та хірургічному лікуванні та прогнозування післяопераційних ускладнень.

Тактика лікування хворих з ускладненими формами псевдокіст підшлункової залози залежить від безлічі факторів, які характеризують як саме захворювання, так і його перебіг. Оптимальний алгоритм вибору оперативного втручання до теперішнього часу не запропоновано, а існуючі підходи підлягають дискусії.

**Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету у хірургічних відділеннях Комунального закладу охорони здоров'я «Харківська обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» та у відділі хірургії підшлункової залози та реконструктивної хірургії жовчовивідних протоків ДУ Національної академії медичних наук України «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» (на основі договору про науково-практичне співробітництво), і є фрагментом науково-дослідної програми «Розробка сучасних методів хірургічного лікування і профілактики ускладнень захворювань і травм органів очеревини та її ускладнень, грудної клітки і черевної порожнини у хворих з високим операційним ризиком» (реєстраційний номер 0113U002537).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій.** Дисертаційна робота ґрунтується на вивченні особливостей діагностики та хірургічного лікування хворих на ускладнені псевдокісти підшлункової залози у 505 хворих. Під час її виконання використовувалися клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження, результати яких оброблялися з допомогою сучасних статистичних методик.



Великий клінічний та лабораторний матеріал в сукупності з застосуванням новітніх методів дослідження дозволяє вважати отримані результати і висновки дисертації достатньо обґрунтованими і достовірними.

**Повнота викладу отриманих результатів дисертаційної роботи у наукових фахових виданнях.** Основні положення дисертації викладені у 49 публікаціях, з них – 23 у фахових журналах, рекомендованих ДАК МОН України, 7 – у зарубіжних виданнях, 14 – тез у матеріалах симпозіумів, з'їздів та конференцій, 4 – у виданнях, які додатково відображають наукові результати; отримано 6 патентів України на корисну модель, 1 заявку на патент України на винахід.

Ці роботи в цілому відображають усі положення дисертації і відповідають її висновкам. Автореферат відповідає вимогам оформлення ДАК України, відображає суть проведених досліджень та розкриває зміст дисертації.

**Новизна дослідження та одержаних результатів.** Дисертантом на основі результатів ретро- та проспективного аналізів вивчено комплекс клініко-лабораторних показників та інструментальних даних, визначено їх діагностичну та прогностичну значимість, а також особливості клінічного перебігу псевдокіст підшлункової залози з урахуванням їх типів. Доповнено наукову гіпотезу, що в умовах гіпоксії та ішемії підшлункової залози внаслідок її пошкодження, під дією ангіогенних факторів відбувається активація та проліферація ендотеліоцитів, яка завершується процесами неоваскуляризації, а недостатня деградація позаклітинного матриксу та його накопичення є основною причиною прогресування фіброзу та ремоделювання підшлункової залози з розвитком ускладнень захворювання.

Проведений аналіз змін деяких профіброгенних медіаторів, маркерів ендотеліальної дисфункції та гомеостазу у хворих з різними типами ускладнених псевдокіст в сироватці крові та встановлено патогенетичний зв'язок між клінічним варіантом перебігу захворювання та показниками ендогенної інтоксикації.



Визначені морфологічні та імуногістохімічні зміни, які відбуваються у стінці підшлункової залози та прилеглий тканині, стан печінкового і спланхнічного кровотоку. Морфологічні дослідження стінок псевдокіст та прилеглої паренхіми підшлункової залози підтвердили роль колагенів різних типів у формуванні та визначенні напрямку ремоделювання органу із різною здатністю ендотеліоцитів судин експресувати рецептори до ендотеліну-1 та високу ступінь експресії клітинами HLA-DR-антигену при III типі псевдокіст.

Досліджено різні методи мініінвазивних хірургічних втручань, проведено їх порівняльний аналіз, оцінюючи безпосередні та віддалені результати операцій у пацієнтів. На основі отриманих даних оптимізовані методи лікування хворих з ускладненими псевдокістами.

**Практичне значення результатів дослідження.** Дисертантом досліджено різні методи мініінвазивних хірургічних втручань, проведено їх порівняльний аналіз, оцінюючи безпосередні та віддалені результати операцій у пацієнтів, визначені показання до їх застосування, обґрунтовані та математично доведені переваги їх застосування. На основі отриманих даних оптимізовані методи лікування хворих з ускладненими псевдокістами підшлункової залози. Використання способу хірургічного лікування ускладнених псевдокіст підшлункової залози, ускладнених нагноєнням дозволило знизити кількість післяопераційних ускладнень; формування панкреатогастроанастомозу та панкреатоентероанастомозу за запропонованими методиками дозволило попередити несталість анастомозів у післяопераційному періоді. Використання способу хірургічного лікування псевдокіст підшлункової залози, ускладнених арозивною кровотечею у порожнину псевдокіст, дозволило попередити вірогідність кровотеч у післяопераційному періоді. Застосування способу прогнозування ускладненого перебігу післяопераційного панкреатиту дозволило попередити розвиток цього ускладнення. Отримано галузеве нововведення на розроблений спосіб лікування хронічного панкреатиту, ускладненого



непрохідністю термінальної частини холедоху, застосування якого дозволяло ефективно відновлювати адекватний пасаж панкреатичного соку та жовчі й скоротити терміни стаціонарного лікування. Застосування способу лікування псевдокіст підшлункової залози позаочеревної локалізації на фоні хронічного панкреатиту дозволило покращити міцність анастомозів та знизити кількість післяопераційних ускладнень.

Результати клінічного дослідження було впроваджено в практику хірургічних відділень КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня-центр екстреної медицини та медицини катастроф» (м. Харків), Сахновщинської ЦРЛ, Куп'янської ЦРЛ, Барвенківської ЦРЛ, Первомайської ЦРЛ, Ізюмської ЦРЛ, Краснокутської ЦРЛ, Вовчанської ЦРЛ, Зміївської ЦРЛ, Борівської ЦРЛ, Лозівської ЦРЛ, Дергачівської ЦРЛ, Мереш'янської ЦРЛ, Золочівської ЦРЛ, Велико-Бурлуцької ЦРЛ, Зачепилівської ЦРЛ, Валківської ЦРЛ, Двурічанської ЦРЛ Харківської області, Бахмацької ЦРЛ Чернігівської області.

**Оцінка змісту та якості оформлення дисертаційної роботи.** Дисертаційна робота викладена на 360 сторінках машинописного тексту, структура складається зі вступу, огляду літератури, 9 розділів власних клінічних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, покажчика літератури, додатка. Робота ілюстрована 128 рисунками та 45 таблицями.

На підставі аналізу 432 літературних джерел автором детально обґрунтована актуальність обраної теми.

У вступі розкрита сутність і сучасний стан проблеми, обґрунтовано доцільність, сформульовано мету і задачі дослідження.

В огляді літератури автором проаналізовані питання етіології та патогенезу виникнення псевдокіст підшлункової залози та їх ускладнень при гострому, хронічному панкреатитах і травмах підшлункової залози; визначені актуальні завдання, що потребують подальшого вивчення при діагностиці та хірургічному лікуванні ускладнених псевдокіст підшлункової залози.



Другий розділ характеризує матеріали і методи дослідження. Відповідно до поставленої мети автором вірно визначений об'єм дослідження. Критерієм включення були хворі на ускладнені псевдокісти підшлункової залози. Клініко-лабораторні, інструментальні, патоморфологічні, імуногістохімічні методи дослідження сучасні. Широкий спектр статистичних методів обробки матеріалу дозволив підтвердити достовірність одержаних результатів.

У третьому розділі дисертантом запропонований алгоритм діагностики при ускладнених псевдокістах підшлункової залози, та на його основі проведено детальний аналіз клінічних проявів ускладнених псевдокіст та даних інструментальних досліджень.

Четвертий розділ висвітлює результати досліджень патогенетичних механізмів розвитку ускладнених псевдокіст підшлункової залози. На основі отриманих даних була сформована власна гіпотеза «ремоделювання органу», що в умовах гіпоксії та ішемії підшлункової залози унаслідок її ушкодження, під дією ангіогенних факторів відбувається активація та проліферація ендотеліоцитів, яка завершується процесами неоваскуляризації, а недостатня деградація позаклітинного матриксу, що накопичується, є основною причиною прогресування фіброзу та ремоделювання підшлункової залози із розвитком ускладнень, у тому числі внаслідок повторної дії факторів екзогенної та ендогенної природи.

П'ятий розділ присвячений аналізу особливостей печінкового та спланхнічного кровотоку при різних типах псевдокіст підшлункової залози. Такий підхід до діагностики та диференційної діагностики порушень кровообігу в спланхнічній зоні дозволяв автору найбільш точно виявити порушення й на підставі цього прогнозувати ускладнення та летальність.

Шостий розділ характеризує особливості патоморфологічних, гістохімічних та імуногістохімічних змін у стінках різних типів ускладнених псевдокіст підшлункової залози. Отримані дані ще раз підтверджують доцільність застосування у дисертаційній роботі етіопатогенетичної



класифікації D'Egidio A. та Schein M. (1991), з подальшим їх використанням при виборі методу хірургічного лікування.

У сьомому, восьмому та дев'ятому розділах наведено результати хірургічного лікування хворих з ускладненими псевдокістами підшлункової залози із застосуванням мініінвазивних та лапаротомних методик в залежності від їх типів. При хірургічному лікуванні дисертантом було застосовано тактику «step-up approach». Так, у хворих з дисфункцією органа (SOFA > 8) з метою «вичікувальної» тактики виконували кризьшкірне або ендоскопічне дренивання псевдокіст підшлункової залози. Цей підхід був розроблений автором з метою «управління» сепсисом або покращенням загального стану пацієнта, необхідного для подальшого використання «відкритих» втручань на підшлунковій залозі. Хворим з псевдокістами підшлункової залози без поліорганної недостатності або з помірною дисфункцією органа (SOFA від 3 до 8), а також пацієнтам, з мінімальним хірургічним ризиком, дисертантом було запропоновано виконувати пацієнтам лапаротомію з хірургічною обробкою порожнини псевдокісти, а в подальшому, при сформуванні стінок псевдокісти – формування цистоентероанастомозу. Хворим з псевдокістами підшлункової залози із тонкими стінками автором виконувалось зовнішнє дренивання їх порожнини з додатковою тампонадою великим чепцем. У розділах дисертантом запропоновані власні модифікації для поліпшення результатів лікування, проведений аналіз результатів лікування у різні терміни після операцій.

У десятому розділі автором виконано математичне прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень та досліджено якість життя у хворих у післяопераційному періоді. При статичній обробці матеріалу дисертантом проведено порівняння післяопераційних періодів у хворих з малоінвазивними втручаннями та лапаротоміями, враховуючи ліжко-день та наявність ускладнень. Зроблено висновок щодо більш доцільного використання малоінвазивних операцій. На основі анкетування пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді була досліджена якість життя з



допомогою опитувача SF-36, та встановлено, що для малоінвазивних операцій були характерні не тільки більш високі оцінки душевного стану, а й частково фізичного.

Заклучний розділ узагальнює результати та положення отримані при проведенні дослідження.

Висновки у кількості 12, сформульовані коректно, відображують актуальність обраної теми і обґрунтовані проведеними автором дослідженнями. При цьому слід зауважити, що 6 висновок є занадто громіздким.

Список використаних джерел» складається з 432 джерел, яки вміщують 298 робіт українських авторів та країн СНД і 134 іноземних джерел, переважно останніх 7-10 років.

Додаток А відображає перелік публікацій здобувача та апробацій результатів дисертації.

Таким чином, поставлена мета і завдання вирішені. Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

**Рекомендації щодо впровадження результатів дослідження.** Результати наукового дослідження дозволяють підвищити ефективність діагностики та лікування хворих на ускладнені псевдокісти підшлункової залози і рекомендуються до впровадження у клінічну практику та навчальний процес у медичних вузах і післядипломній підготовці лікарів-хірургів.

**Зауваження до дисертаційної роботи.** За своєю актуальністю та науковою новизною, а також стилем викладання матеріалу робота справляє добре враження. Поодинокі невдалі вирази не впливають на позитивну оцінку роботи в цілому. Принципових зауважень немає.

У порядку дискусії виникають наступні запитання:

1. Чому у роботі була застосована класифікація D'Egidio A. та Schein M. (1991), а не відома класифікація гострого панкреатиту, яка була прийнята у Атланті у 2012 р.



2. Про що свідчили зміни матриксної металопротеїнази-9 та її тканинного інгібітора ТІМП-2?
3. Чи були протипоказання до виконання лапароскопічних цистодигестивних анастомозів?

**Висновок про відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора медичних наук.**

Дисертаційна робота Гончарової Наталі Миколаївни на тему: «Діагностика та хірургічне лікування ускладнених псевдокіст підшлункової залози», є закінченим науковим дослідженням, що характеризується науковою новизною та сучасним підходом до реалізації актуальної проблеми хірургії. За актуальністю теми, обсягом досліджень, науковою новизною та практичною спрямованістю дисертаційна робота повністю відповідає пункту 11 «Про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння наукових звань», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р. та №656 від 19.08.2015 р., щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри загальної хірургії №1

Національного медичного університету

ім. О.О. Богомольця МОЗ України

д. мед. н., професор

Підпис:   


О.І. Дронов