

ВІДГУК

Офіційного опонента доктора медичних наук, професора Цівенка О.І. на дисертаційну роботу Тесленка Миколи Миколайовича «Прогнозування і профілактика ускладнень при хірургічному лікуванні хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози з переважним ураженням її голівки», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.03 – хірургія.

Актуальність теми дисертації. Вплив факторів навколишнього середовища, особливості харчування та ендогенні чинники невинно призводять до зростання захворюваності, у першу чергу, органів травлення. Дослідження останніх років свідчать про значне збільшення хворих на патологію підшлункової залози (ПЗ). В Україні рівень захворюваності патологією ПЗ в 2002 р. складав 149,8, а поширеність – 2400–2760 на 100 тис. дорослих і підлітків. За попередні десятиліття у світі і у країнах СНД відзначається зростання захворюваності як на гострий, так і на хронічний панкреатит (ХП) приблизно у 2 – 3 рази. Особливостями перебігу ХП є прогресуюче запалення ПЗ пов'язане з процесом автолізу, порушеннями екзокринної та ендокринної функцій залози з розвитком фіброзу органа й високим ризиком ускладнень і малігнізації. Серед хворих на ХП у 30% випадків розвиваються ранні ускладнення (гнійно-септичні, кровотечі з виразок гастродуоденальної зони, тромбоз у системі портальної вени, стеноз холедоха або дванадцятипалої кишки та ін.), з високим відсотком летальності.

Згідно даних Національного канцер-реєстру України у 2015 році спостерігається зростання захворюваності на рак підшлункової залози (РПЗ) в порівнянні з 2014 роком на 1,2%, а серед чоловіків цей показник дорівнює 2,9%. Лідерами за цим показником в Україні є Київська, Дніпропетровська, Хмельницька та Харківська області. Все вище зазначене свідчить про значну актуальність наукових пошуків

присвячених патології ПЗ. У зв'язку з багатьма невирішеними і дискусійними питаннями патогенезу патологічних процесів, що розвиваються в ПЗ при ХП та РПЗ, методам діагностики, лікування та профілактики, виконана дисертаційна робота є своєчасною й актуальною, як в теоретичному, так і в практичному аспектах. Методи дослідження, які було використано в дисертаційній роботі є сучасними, високоінформативними і відповідають принципам доказової медицини. Поставлені автором завдання були повністю вирішені в результаті дослідження.

Новизна виконаної роботи підтверджена документально наявністю патентів України.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота Тесленка Миколи Миколайовича виконана у відповідності з планами науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету МОЗ України і є фрагментом комплексної теми кафедр хірургічного профілю «Розробка сучасних методів хірургічного лікування й профілактика ускладнень захворювань і травм органів грудної клітки і черевної порожнини у хворих з високим операційним ризиком» (№ держреєстрації 013U002537).

Наукова новизна отриманих результатів та положень дисертації.

Дисертаційна робота є комплексним клінічним дослідженням хворих на ХП та РПЗ з переважним ураженням її голівки, ускладнених механічною жовтяницею (МЖ).

Дисертантом уточнено наукові дані про патогенез ХП та РПЗ, вивчено активацію вільнорадикальних процесів і системи антирадикального захисту в умовах розвитку патологічних процесів.

За результатами проведеного дослідження доведено, що порушення функціональних систем організму при ХП і РПЗ поєднані з розвитком ендотеліальної дисфункції, яка корелює із ступенем тяжкості перебігу патологічного процесу. Автором встановлено, що при розвитку РПЗ

спостерігається значне підвищення рівня білкових молекул із втраченою біологічною активністю, яке виникає під впливом зростання активних кисневих радикалів та маркера ушкодження ендотелію – васкулоендотеліального фактору росту (VEGF). Вперше доведено, що за критерієм – рівень VEGF крові можна розділити умовно здорових – хворих на ХП – хворих на РПЗ: поріг за VEGF у середньому 346 пг/мл дозволяє попередньо розподіляти групи хворих на ХП та рак ПЗ (AUC=0,764); поріг у середньому 248 пг/мл при порівнянні групи хворих на рак ПЗ і умовно-здорових людей (AUC=0,943); поріг у середньому становить 155 пг/мл при порівнянні груп хворих на ХП і умовно-здорових людей (AUC=0,866). Встановлено, що відмінності щодо наявності МЖ у хворих визначаються за допомогою S-нітрозотіолу, рівень якого відповідно на 150% та 134,2% вище у хворих на ХП або РПЗ ускладнених МЖ ($p < 0,001$).

Дисертантом доповнено наукові дані про прогностично несприятливий взаємозв'язок між прогресуванням фіброзного процесу у ПЗ та морфологічними змінами ендотелію з розвитком його синтетичної гіпофункції та порушеннями проліферативної активності, важкими дисциркуляторними та деструктивними змінам в тканині з формуванням гіперпластичних змін епітелію протоки за типом внутрішньопротокової неоплазії, що є фоном для розвитку протокової аденокарциноми.

Автором визначені фактори ризику виникнення післяопераційних ускладнень, науково доведено внесок кожного з них і визначена їх інформативність, що дає змогу прогнозувати перебіг післяопераційного періоду та своєчасно проводити корекцію терапії.

Практичне значення одержаних результатів.

Дисертантом розроблена та впроваджена в клінічну практику оригінальна математична модель диференційної діагностики при об'ємних утвореннях голівки ПЗ. Практичне застосування якої дає змогу обирати раціональну програму комплексної діагностики та оптимальну хірургічну

тактику у хворих на ХП та рак ПЗ із ураженням голівки і розвитком МЖ (Патент України № 92112 від 25.07.2014).

Автором розроблено і впроваджено в лікувальну практику спосіб хірургічного лікування хронічного фіброзно-дегенеративного панкреатиту з переважним ураженням голівки ПЗ, який ускладнений МЖ (Патент України № 77100 від 25.11.2013). Застосування даного способу дало можливість ліквідувати внутрішньопротокову гіпертензію та зменшити ризик розвитку синдрому «мальабсорбції», завдяки чому отримані кращі результати лікування хворих ускладненими формами ХП.

Враховуючи значний ризик розвитку неспроможності швів панкреатодигестивних анастомозів, автором розроблено і впроваджено в лікувальну практику два нових способи формування панкреатоентеро- та панкреатогастроанастомозів, що дозволило покращити їх надійність і знизити кількість післяопераційних ускладнень (Патенти України № 92451 від 11.08.2014, № 100246 від 10.07.2015).

Розроблена, науково обґрунтована та впроваджена в практику дисертантом індивідуалізована тактика з застосування діагностичної програми, прогнозу та хірургічного лікування дозволили знизити кількість ускладнень на 10%, а летальність – на 5,35%.

Усі напрацювання автора впроваджено в лікарську практику, автор приймав безпосередню участь у виконанні більшості операцій. Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації за результатами досліджень впроваджені та використовуються в лікувальній практиці Комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня-центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», Барвінківській ЦРЛ, Куп'янській ЦРЛ, Сахновщанській ЦРЛ, Ізюмській ЦРЛ, Лозівській ЦРЛ, Дергачівській ЦРЛ, Первомайській ЦРЛ, Боровській ЦРЛ Харківської області. Основні положення дисертаційного дослідження внесені до навчальної програми на кафедрі хірургії № 2 Харківського національного медичного університету.

Оцінка змісту і оформлення дисертації.

Дисертаційна робота представлена на 197 сторінках машинопису, вміщує 20 таблиць та 49 малюнків, побудована за традиційним планом, згідно вимогам ВАК України і складається із вступу, п'яти розділів, аналізу результатів, висновків та переліку літературних джерел, які використано в процесі виконання роботи.

Вступ дисертаційної роботи досить повно розкриває проблему епідеміології, діагностики та хірургічного лікування хворих на ХП і РПЗ, що ускладнені розвитком МЖ. Зроблено акцент на сучасні дослідження етіопатогенезу захворювань ПЗ, з наголосом на роль ендотеліальної дисфункції при розвитку ХП і РПЗ та розробку диференційованого підходу до вибору діагностичної програми, лікувальної тактики, особливо хірургічної корекції у хворих на ХП та РПЗ, які ускладнені МЖ.

У даному розділі дисертації автором чітко сформульовані актуальність і мета роботи, визначено завдання та обґрунтована необхідність проведення даного дослідження, показана наукова новизна і практична значимість дисертаційної роботи.

На мою думку мету дослідження слід формулювати більш конкретно, тому що робота присвячена поліпшенню результатів хірургічного лікування ХП та РПЗ, які ускладнені МЖ й інші ускладнення не досліджуються.

У *розділі 1* «Сучасні аспекти етіології, патогенезу, діагностики та хірургічного лікування хронічного панкреатиту та раку з переважним ураженням голівки підшлункової залози (огляд літератури)» дисертантом проведено аналіз сучасного стану цілої низки проблем, що потребують вивчення і вирішення для досягнення мети дослідження. Автором проаналізовані епідеміологія, сучасні погляди на багатофакторну етіологію та патогенез, морфологічні зміни, що розвиваються при патології ПЗ, труднощі діагностики, консервативного та оперативного лікування ХП та РПЗ. Окремо зроблено наголос на ускладненнях ХП, серед яких МЖ є

найбільш частим і серйозним, яка різко обтяжує стан хворих і призводить до розвитку печінково-ниркової недостатності, тромбоцитопенії, геморагічного синдрому, септичних уражень печінки та жовчних протоків. Представлені сучасні методи лабораторної та інструментальної діагностики захворювань ПЗ, з висвітленням недоліків і переваг кожного методу, що дає змогу обрати індивідуальну діагностичну програму.

Проаналізовані консервативна терапія, етапні малоінвазивні хірургічні втручання, паліативні та радикальні операції. Основою успішного хірургічного лікування ХП та РПЗ є оптимальний вибір обсягу операції залежно від патологічних змін у залозі та ускладнень, що розвинулись на їх тлі. Зроблено акцент на доопераційній підготовці, особливо усунення МЖ за допомогою малоінвазивних методів жовчовідведення. Застосування різноманітних оперативних втручань, включаючи лапароскопічні не позбавлені недоліків, що призводять до ускладнень в ранньому та пізньому післяопераційному періодах, тому і досі не існує єдиної точки зору на хірургічну тактику при цій патології.

На підставі вивчених джерел літератури автор приходять до висновку, що розробка діагностичної тактики, прогнозування ускладнень, вибору оптимального способу оперативного втручання у хворих на ХП та РПЗ з переважним ураженням її голівки, ускладнених МЖ є актуальними і вимагають додаткових досліджень в цьому напрямку.

В цілому, огляд літератури проведений на високому методологічному рівні, що дало можливість дисертантові довести необхідність здійснення дослідження. Суттєвих зауважень щодо огляду літератури відносно теми, яка розглядається в дисертаційній роботі, немає.

Власні дослідження представлені 4 розділами. У **розділі 2** «Матеріали та методи дослідження» дисертантом показано, що в основу роботи покладено вивчення результатів хірургічного лікування 156 хворих, які перенесли оперативні втручання у зв'язку з ускладненим перебігом ХП та РПЗ з переважним ураженням голівки ПЗ. Усі хворі розподілені на дві

групи: перша – *група порівняння* (76 хворих: 40 – на ХП; 36 – на рак ПЗ), що знаходилися на лікуванні з січня 2009 р. по квітень 2011 р., і у яких ретроспективно було проведено аналіз лікування та застосовувалися стандартні методики лікування хворих і профілактика в них післяопераційних ускладнень; друга – *основна група* (80 хворих: 45 – на ХП; 35 – на рак ПЗ), що знаходилися на лікуванні з травня 2012 р. по серпень 2016 р., і в яких проспективно вивчено ефективність запропонованого лікувально-тактичного підходу, прогнозу та профілактики в них післяопераційних ускладнень. В цьому розділі детально проаналізовано характеристики хворих основної та контрольної груп з розподілом за віком, статтю, характером патології, наявністю МЖ та її тривалістю, характером ускладнень патологічного процесу. Дана вичерпна характеристика всіх лабораторних, морфологічних та інструментальних методів дослідження. Формування презентативних груп хворих та їх достатня кількість в обох групах дозволили співставляти отримані результати та проводити статистичну обробку матеріалу з отриманням вірогідних результатів. Зауважень до 2 розділу немає.

Розділ 3 «Особливості діагностики хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози з переважним ураженням голівки підшлункової залози» викладений на 26 сторінках. Автором зроблено наголос на складності проведення диференційної діагностики ХП та РПЗ, яка залишається однією з найбільш складних і важливих проблем хірургічної панкреатології. Проаналізовані клінічні симптоми, тривалість МЖ, результати клініко-лабораторних досліджень у хворих на ХП та РПЗ, що дало змогу розробити математичну модель диференційної діагностики при об'ємних утвореннях голівки ПЗ. Модель розроблена на основі доступних клініко-лабораторних й інструментальних критеріїв, тому її доцільно використовувати на першому етапі диференційної діагностики з метою виключення РПЗ у хворих на ХП (точність складає 78,8%). На другому етапі диференційної діагностики автором були застосовані цілий спектр

клініко-лабораторних тестів та методів інструментальних досліджень, включаючи УЗД, КТ (МСКТ), ЯМРТ, ЕРХПГ, відеолапароскопію, рентгенологічні та черезшкірну пункцію ПЗ під контролем УЗД чи КТ з подальшим проведенням морфологічного дослідження отриманого матеріалу. Вивчені особливості кожного з методів, їх діагностична цінність. Дисертантом доведено, що жоден з сучасних методів діагностики не може поодиноці вирішити питання диференційної діагностики РПЗ та ХП. Тільки комбінація найбільш інформативних методів дослідження з урахуванням особливостей перебігу захворювання дає можливість розробити індивідуальну діагностичну програму для конкретного пацієнту. Найбільша чутливість досягається при комбінації малоінвазивних та неінвазивних методів діагностики в комбінації з онкомаркерами (СА 19-9), що дозволяє з високою специфічністю та точністю – порядку 95% проводити диференційну діагностику між ХП та РПЗ. Суттєвих зауважень до 3 розділу немає.

У розділі 4 «Особливості порушень деяких показників гомеостазу та морфологічні зміни у хворих на хронічний панкреатит та рак підшлункової залози з переважним ураженням голівки підшлункової залози» викладені результати дослідження вільно радикальних процесів, перекисного окислення ліпідів, стану антирадикального захисту та ендотеліальної дисфункції у хворих на ХП та РПЗ. Отримані результати свідчать про значні дисметаболичні порушення кооперативної взаємодії оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, виразність яких значно відрізняється при ХП та РПЗ, що доцільно використовувати при диференційній діагностиці. Проведене вивчення ендотеліальної дисфункції дозволило автору стверджувати, що прогностично-значимими показниками у диференційній діагностиці ХП і раку ПЗ можуть бути NO_2 , NO_3 та індукцйбельна NO -синтаза, а прогностичними критеріями формування ускладнених форм перебігу захворювання – рівень S-нітрозотіолу та VEGF крові. При цьому показник VEGF є найбільш

інформативним і за цим критерієм можна розділити умовно здорових – хворих на ХП – хворих на РПЗ.

У результаті комплексного морфологічного дослідження видалених ділянок ПЗ доведено взаємозв'язок між прогресуванням фіброзного процесу у ПЗ та морфологічних змін ендотелію з розвитком його синтетичної гіпофункції та порушеннями проліферативної активності, важкими дисциркуляторними та деструктивними змінам в тканині з формуванням гіперпластичних змін епітелію протоки за типом тяжкої внутрішньопротокової неоплазії, що може стати фоном для розвитку протокової аденокарциноми. У всіх спостереженнях у навколишній пухлині тканини ПЗ спостерігалася гістологічна картина ХП. Зауважень до розділу 4 немає.

У розділі 5 «Комплексне хірургічне лікування хворих та прогноз ризику виникнення післяопераційних ускладнень» дисертантом проведено детальний аналіз лікування хворих на ХП та РПЗ. Проведена оцінка ефективності, особливостей різних «закритих» і «відкритих» методів декомпресії жовчних шляхів при МЖ, як першого етапу, а у низки онкологічних хворих як остаточного методу хірургічного лікування. Під час лікування використовувалися ЕРХПГ, ЕПСТ, стентування холедоуху, холецистостомія під контролем УЗД або відеолапароскопії та холецистостомія з міні-доступу. Слід відзначити, що в переважній більшості випадків були проведені методи ендоскопічної корекції МЖ. Хворим були виконані паліативні та радикальні оперативні втручання залежно від патології, стадії онкопроцесу, ускладнень та супутніх захворювань. При участі дисертанта розроблено та впроваджено в клінічну практику білідигестивний анастомоз у вигляді гепатикохолецисто-холецистодуоденостомії, що підтверджено Патентом України на корисну модель № 66319. Автором встановлено, що дуоденозберігаючі резекції голівки ПЗ є найбільш фізіологічними втручаннями у хворих на ХП. Серед проксимальних резекцій ПЗ при ускладненому ХП у вигляді стенозу ДПК,

непрохідності ЗЖП та наявності внутрішньопротокової неоплазії епітелію, а також при раку ПЗ, методом вибору є ПДР з пріоритетним використанням розроблених дисертантом методик накладання панкреатогастро- та панкреатоентероанастомозів, на які отримано Патенти України на корисну модель № 100246 та № 92451. Впровадження індивідуалізованої тактики з використанням розробленої програми діагностики, прогнозу та хірургічного лікування дозволили знизити кількість ускладнень в основній групі хворих на 10%, а летальність – на 5,35%. Суттєвих зауважень до розділу 5 немає.

У *розділі* «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» досить повно викладені основні положення дисертаційної роботи, проаналізовані результати дослідження. В деякій мірі зустрічаються повтори раніше представленого матеріалу, які доцільно було б об'єднати у відповідних розділах роботи. Проте узагальнення всієї роботи в цьому розділі створюють загальне враження від виконаного дослідження і є своєрідним керівництвом для практичної дії хірурга загально лікарняного профілю.

Висновки викладені чітко, базуються на отриманих результатах і повною мірою відображають зміст роботи та її основні положення.

Перелік використаної літератури відповідає проблемі, яка вирішується в роботі, містить достатню кількість джерел як вітчизняних, так і закордонних авторів, які є основними по темі сучасними науковими посиланнями.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

В дисертації проведено аналіз достатньої кількості клінічних досліджень з впровадженням дисертантом комплексної науково-дослідної програми.

Для вирішення поставленої мети дисертантом запроваджено широкий спектр сучасних методів дослідження: клінічних, біохімічних, інструментальних, морфологічних та статистичних. Вибір зазначених

методів дозволив повністю реалізувати поставлену мету та вирішити завдання дослідження. Результати роботи принципово нові, достовірні, проаналізовані з використанням сучасних аналітичних і статистичних методів. Результати контрольних клінічних спостережень виключають неоднозначність тлумачення результатів дослідження. Наукові положення й висновки належним чином проілюстровані, обґрунтовані, основані на достатній кількості клінічних спостережень.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Основні результати дисертаційної роботи у повному обсязі викладені у 13 опублікованих наукових працях, що повною мірою відображають зміст роботи й досягнуті результати. Отримано 4 патенти України на корисну модель. Результати дослідження автор висвітлив у доповідях на численних регіональних, міжнародних форумах, науково-практичних конференціях.

Автореферат дисертації ідентичний змісту роботи та цілком відображує основні положення проведеного дослідження.

Зауваження.

Незважаючи на позитивну оцінку дисертаційної роботи М. М. Тесленка вважаю за необхідне зробити кілька зауважень, які не мають принципового характеру і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

1. На мою думку, було б доцільним привести всі 31 метод клініко-лабораторної та інструментальної діагностики які використовувались в роботі, визначити найбільш значимі з них та їх аналізувати.

2. На мій погляд, було б доцільним виділити окремо які методи жовчовідведення були виконані в групах спостереження та основній.

3. У дисертаційній роботі зустрічаються стилістичні та орфографічні помилки, невдалі фразеологічні звороти.

Перелічені недоліки не зменшують цінність роботи, а лише підкреслюють актуальність і складність розглянутої проблеми.

При детальному знайомстві з роботою виникли наступні питання:

1) Чи застосовували Ви для діагностики етіології МЖ магнітнорезонансну ХПГ у хворих з високим ризиком розвитку ускладнень ЕРХПГ?

2) Чим Ви пояснюєте коливання онкомаркеру СА 19-9 у хворих на ХП і чому його зниження в динаміці може вказувати на ХП у пацієнта?

3) Як часто Ви застосовували інтраопераційне морфологічне дослідження з метою визначення патологічного процесу та обрання об'єму хірургічного втручання?

Заключення.


Все вищевикладене дозволяє прийти до висновку, що дисертаційна робота Тесленка Миколи Миколайовича «Прогнозування і профілактика ускладнень при хірургічному лікуванні хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози з переважним ураженням її голівки», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є завершеною самостійною науковою працею, в якій отримані нові, науково обґрунтовані результати, що роблять вагомий внесок у теорію і практику медицини та містить нове вирішення важливої науково – практичної задачі сучасної хірургії, якою є хірургічне лікування ХП та РПЗ з переважним ураженням її голівки. Впровадження розроблених та науково обґрунтованих діагностичної програми, прогнозування ускладнень та хірургічної тактики забезпечує покращення кількісних і якісних показників результатів хірургічного лікування даної категорії хворих.

Робота проведена на достатньому об'ємі клінічних досліджень. Зроблені зауваження не впливають на позитивну оцінку дисертації в цілому.

Вважаю, що представлена Тесленком Миколаєм Миколайовичем дисертація має важливе наукове значення і за своєю актуальністю,

науковою та практичною значимістю, обсягом проведених клінічних досліджень та за іншими показниками повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013р. № 567 (з подальшими змінами), а Тесленко Микола Миколайович заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – Хірургія.

Доктор медичних наук,
професор кафедри хірургічних хвороб
медичного факультету Харківського
національного університету імені В. Н. Каразіна

 О.І. Цівенко

Підпис проф. Цівенка О. І.
засвідчую
Учений секретар





Н.А. Вінникова

Відгук надійшов до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02

“ ____ ” _____ 2017 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

О.В. Мерцалова