

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Войтіва Ярослава Юрійовича** на тему: **«Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор ризику в абдомінальній хірургії»**, поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 в ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.03 «Хірургія».

Актуальність теми дисертації.

Незважаючи на досягнення сучасної медичної науки, прогнозування, діагностика та лікування післяопераційних абдомінальних ускладнень, таких як неспроможність міжкишкових анастомозів, кишкові нориці, евентрації є дуже складним питанням хірургії. Саме такі післяопераційні ускладнення стають «викликом» та складною проблемою для оперуючого хірурга та вимагають максимальних зусиль та концентрації, складної хірургічної реконструкції з непередбачуваними результатами.

Неспроможність швів анастомозів порожнистих органів травлення є одним з найважчих ускладнень в абдомінальній хірургії. Частота виникнення цього ускладнення, сягає від 2 до 8% при тонкокишкових анастомозах, до 4-15% при операціях на товстій кишці. Розвиток неспроможності анастомозів супроводжується високою летальністю 14-20%, а при розвитку розповсюдженого перитоніту, абдомінального сепсису летальність досягає до 50-85%.

Частота виникнення кишкових нориць складає близько 2% від усіх абдомінальних операційних втручань, але лікування цього ускладнення є значною проблемою як для хірурга та і для хворого.

У світовій і вітчизняній літературі, ми практично не зустрічаємо публікацій про роль елементів сполучної тканини, генетично зумовленої дисплазії сполучної тканини у хірургічних хворих, хоча загальновідомою є роль регенерації/репарації у формуванні анастомозів, загоєнні ран.

Саме тому, наукові дослідження, які спрямовані на вивчення особливостей перебігу хірургічних захворювань та розвитку післяопераційних ускладнень, дослідження ролі дисплазії сполучної тканини як фактору ризику цих ускладнень, генетичний аналіз та прогнозування, з розробкою комплексного профілактично-лікувального алгоритму є надзвичайно актуальним та повністю відповідає запитам сучасної хірургії.

Зв'язок дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана на кафедрі хірургії та трансплантології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика і є самостійною науково-дослідною роботою «Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор ризику в абдомінальній хірургії» (№ держ. реєстрації 0118U001239) термін виконання 2018 – 2022 рр., в якій автор є виконавцем.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі Дисертаційна робота написана літературною українською мовою, побудована за класичною схемою, містить анотацію (українською та англійською мовами), вступ, аналітичний огляд літератури, розділ «Матеріали та методи дослідження», 5 розділів результатів власних досліджень, «Аналіз та узагальнення отриманих результатів», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатки. Дисертація викладена на 405 сторінках, проілюстрована 108 рисунками та діаграмами, 109 таблицями. Перелік використаної літератури, містить 311 актуальних джерел, з яких 65 кирилицею та 246 латиницею.

Об'єм матеріалу досліджень є достатнім, дизайн сформовано логічно та послідовно. Методи статистичної обробки результатів, дозволяють вірогідно оцінити отримані результати і достовірно сформулювати наукові положення роботи і надавати практичні рекомендації.

При написання дисертації автором повністю дотримано вимог, що встановлені МОН України, щодо її оформлення. У дисертації не виявлено порушень академічної доброчесності.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів, їх загальнонаціональне та світове значення. Автором вперше одержано нові відомості, які полягають у визначенні ролі дисплазії сполучної тканини як фактору ризику розвитку абдомінальних післяопераційних ускладнень, а саме статистично вірогідно виявлено роль генетичного поліморфізму генів матриксної металопротеїнази 2-го типу та тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази 2-го типу у виникненні неспроможності анастомозів та кишкових норниць.

В дисертаційній роботі вивчено специфічні морфологічні ознаки порушень регенерації хворих з післяопераційними ускладненнями, а саме: експресія α -SMA в клітинах гладком'язового диференціювання та фібробластах та експресія Collagen 4 типу в ділянках анастомозів.

Дисертантом вперше вивчено поширеність недиференційованої дисплазії сполучної тканини у пацієнтів з хірургічними захворюваннями органів травлення та встановлено, що найчастіше зустрічаються наступні синдроми: вісцеральний (84,2%), торакодіафрагмальний (66,7%), судинний (65%) синдроми.

Вперше доведено, що тяжкий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю кишкових анастомозів та кишковими норицями є несприятливою прогностичною ознакою та майже удвічі та у 1,6 рази збільшує частоту летальних випадків.

Автором вперше виявлено ризикові генетичні алелі по виникненню неспроможності швів анастомозів і кишкових нориць. Виявлено, що ризикові C/C алелі гену MMP-2 та G/G алелі гену TIMP-2 статистично достовірно супроводжуються гіпопротеїнемією; підвищеними показниками маркерів білкового катаболізму (вільного оксипроліну крові та глікозаміногліканів сечі); зниженою експресією моноклональних антитіл до α – SMA та колагену 4 типу в тканинах стінки кишки та апоневрозу.

Виявлені особливості репаративної регенерації у хворих з післяопераційними абдомінальними ускладненнями, підтвержені генетичним поліморфізмом з виявленням ризикових алелей, стали основою для напрацювання прогностично-лікувальної тактики для таких хворих.

Практичне значення одержаних результатів. Автором напрацьовано та запатентовано метод скринінг-діагностики НДСТ у хірургічних хворих стаціонару (патент України на корисну модель №120158). Визначені діагностичні критерії та розроблені генетичні методи прогнозування ризиків розвитку неспроможності швів анастомозів та кишкових нориць.

Вперше обґрунтовано використання напрацьованих протективних методів, у пацієнтів з прогностично неблагоприємним варіантом генотипів MMP-2 та TIMP-2, які спрямовані на попередження розвитку абдомінальних післяопераційних ускладнень на до-, інтра- та післяопераційному етапі;

Автором доведена доцільність використання малоінвазивних, малотравматичних методів хірургічного лікування, з дотриманням принципів мінімально достатнього об'єму операційного втручання, у пацієнтів з післяопераційними ускладненнями на тлі порушень функції сполучної тканини.

Дисертантом розроблено та запатентовано малоінвазивний ендоскопічний спосіб лікування неспроможності швів ДПК, який передбачає ендоскопічне встановлення нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту (патент України на корисну модель №144554).

При розвитку дуоденальної нориці запропоновано комбіноване встановлення нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту та VAS терапія з боку зовнішнього отвору нориці (патент України на корисну модель №143521).

Напрацьований спосіб лікування товстокишкової нориці, який передбачає колоноскопічне кліпування внутрішнього отвору нориці кліпсою великого калібру типу «over the scope», з попереднім висіченням зони фіброзно зміненого епітелію.

Автором вперше доведена ефективність індивідуалізованого підходу до лікувальної тактики з врахуванням прогностично неблагоприємного варіанту генотипу при неспроможності швів ДПК, дуоденальних та товстокишкових норицях.

Повнота викладу матеріалу дисертації в наукових публікаціях за темою докторської дисертації. Основні результати дисертаційної роботи викладені у 47 публікаціях, зокрема 2 одноосібні розділи в монографіях виданих в країнах ЄС, 3 статті, що індексуються Scopus або Web of Science, 15 статей в наукових фахових журналах, відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», 1 стаття – у науковому періодичному виданні країни ЄС; 22 наукові публікації в збірниках та матеріалах з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій, з яких 10 за кордоном. Отримано 4 патенти України на корисну модель.

У дисертаційній роботі, після кожного розділу у повній мірі є посилання на власні публікації з відображенням внеску автора у кожному з наукових публікацій.

Реферат дисертації за структурою і змістом відповідає дисертаційній роботі та дає повне уявлення про методологію та отримані результати.

Зміст та оформлення роботи. Докторська дисертаційна робота Войтіва Я.Ю. присвячена покращенню результатів лікування хворих з хірургічними захворюваннями органів травлення, шляхом вивчення патогенетичних механізмів розвитку, генетичної детермінації післяопераційних абдомінальних ускладнень, напрацювання нових інформаційних методів діагностики та прогнозування перебігу, ефективних хірургічних методів лікування післяопераційних ускладнень на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Анотація дисертації представлена українською та англійською мовами, вказані ключові слова, наведено перелік власних публікацій з чітким відображенням внеску автора у кожному з них.

У Вступі послідовно і аргументовано наведена актуальність і новизна дисертаційної роботи. Вступ містить всі підрозділи згідно вимог МОН України.

Розділ 1. Недиференційована дисплазія сполучної тканини та її роль в розвитку хірургічних захворювань (огляд літератури) дисертант аналізує сучасні тенденції досліджень проблеми післяопераційних ускладнень як в усьому світі, так і в нашій державі. Даний розділ складається з 4 підрозділів, де чітко відображені проблеми лікування неспроможності швів анастомозів, кишкових нориць та евентрацій; підрозділів з оглядом ролі сполучної тканини в репараційно-регенераційних порушеннях, проблемах генетичної діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини. З огляду літератури зрозуміла доцільність та актуальність дисертаційного дослідження.

Розділ 2. Матеріал та методи дослідження автор детально описує дизайн дослідження, його етапи, клінічну характеристику груп досліджень, вибір методик для вирішення поставлених завдань, дотримання етичних норм дослідження.

Розділ 3. Поширеність та критерії діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хірургічних хворих Окремі детальні підрозділи з оцінкою поширення НДСТ у хірургічних хворих, а саме: з неспроможністю швів анастомозів, кишковими норицями та евентраціями, показані основні фенотипічні ознаки НДСТ, їх порівняльний процентний аналіз. Розділ доповнюють наведені клінічні приклади пацієнтів з фотоілюстраціями (етичні норми дотримані).

Розділ 4. Клінічно-морфологічні паралелі у хворих з деякими післяопераційними ускладненнями на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини цікавий ілюстративний розділ, містить 4 підрозділи, з якісними фотографіями з результатами гістологічних, гістохімічних досліджень, де наведені спільні специфічні морфологічні ознаки регенераційних порушень у групі хворих з НДСТ та з післяопераційними абдомінальними ускладненнями.

Розділ 5. Клінічно-генетичні паралелі у хворих з деякими післяопераційними ускладненнями на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини складається з 4 підрозділів з генетично-статистичним аналізом поліморфізму генів матриксної металопротеїнази 2 типу ($C^{1306} \rightarrow T$) та тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази 2 типу ($G^{303} \rightarrow A$) у пацієнтів з післяопераційними ускладненнями. У розділі дисертант оцінює усі моделі успадкування (домінантну, рецесивну, кодомінантну) та розподіл

генотипів у різних досліджуваних групах. Резюмує розділ генетична характеристика з наведенням статистично достовірних особливостей кожної з груп. Цікавий розділ, який свідчить, що молекулярно-генетичні дослідження на сучасному етапі розвитку медичної науки можуть бути новим перспективним напрямом для напрацювання сучасних персоніфікованих діагностичних критеріїв та моделей прогнозування розвитку та перебігу хірургічних ускладнень.

Розділ 6. Аналіз клінічно-лабораторних показників та прогнозування післяопераційних ускладнень на основі генетичних досліджень у розділі автор виділяє 3 принципово різні групи факторів ризику розвитку неспроможності швів, проводить оцінку значущості низки лабораторних показників у досліджуваних групах пацієнтів відповідно до характеру ускладнення та особливостей генотипу. Наведені, розроблені дисертантом, методи генетичного прогнозування неспроможності анастомозів порожнистих органів травлення та кишкових нориць. В резюме до розділу вказано, що наявність дисплазії сполучної тканини є обтяжуючим коморбідним фактором, що супроводжується вищими показниками летальності, у досліджуваних групах пацієнтів.

Розділ 7. Прогностично-лікувальна тактика та методи хірургічного лікування післяопераційних ускладнень у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини фінальний розділ власних досліджень, у якому автор наводить запропонований прогностично-лікувальний алгоритм у якому враховано особливості перебігу захворювань у пацієнтів з порушеннями сполучної тканини. Складається з 3 підрозділів, у яких відображені оригінальні запатентованих методик лікування неспроможності швів ДПК, дуоденальних та товстокишкових нориць. Розділ гарно проілюстрований, наведені клінічні приклади хворих. Резюмує розділ наведення ефективності та переваги малоінвазивних методик лікування над класичними «лапаротомними» втручаннями у пацієнтів з патологією сполучної тканини, що відображено у покращенні результатів лікування, а саме скороченню термінів лікування, зниженню кількості ускладнень, рецидивів та летальності.

Розділ 8. Аналіз та узагальнення результатів підсумовує результати власних досліджень.

Висновки та Практичні рекомендації. Розділи містять 11 висновків та 5 практичних рекомендацій, фінальні положення відповідають завданням, чітко відображають результатами власних клінічних досліджень, сформульовані лаконічно, повністю відображають суть дисертаційної роботи.

Перелік використаних джерел наведений на 36 сторінках, містить 311 актуальних джерел, оформлених згідно вимог..

Додатки. Наведено 4 патенти України на корисну модель, отриманих за темою дисертації та 11 актів впровадження результатів роботи у науковій та практичній діяльності.

Зауваження до дисертації. Дисертація не має принципових недоліків. В розділах зустрічаються окремі стилістичні та орфографічні помилки. Розділ 5 з молекулярно-генетичними дослідженнями надто перевантажений цифровою та статистичною інформацією, що досить важко сприймається.

Вищеозначені зауваження не є принциповими, у жодній мірі не знижують наукової та практичної цінності роботи та не впливають на загальне позитивне враження від неї.

У порядку дискусії хотілося б задати дисертанту кілька питань:

1. Ви вказуєте, що тяжкий ступінь дисплазії сполучної тканини практично вдвічі збільшує частоту летальних випадків у хворих з неспроможністю швів. Чим це можна пояснити?
2. Чому для дослідження ви вибрали саме ці післяопераційні ускладнення (неспроможність швів, кишкові нориці, евентрації)?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Робота має безсумнівне прикладне значення, як одна з перших ґрунтовних наукових праць де хірургічні методи лікування пов'язані з генетичними особливостями пацієнта, що виводить хірургію на новий рівень. Запропонована дисертантом концепція зміни лікувальної тактики із зменшення травматичності, об'єму операційного втручання, з наданням переваги малоінвазивним методикам у пацієнтів з виявленою та генетично детермінованою патологією сполучної тканини безумовно займе своє місце в сучасній хірургічній науці і практиці.

Розроблені автором методи прогнозування, діагностики та хірургічного лікування зможуть впроваджуватися в практику роботи загальнохірургічних, ендоскопічних та спеціалізованих хірургічних відділень, в програмах підготовки студентів-медиків, в програмах післядипломного навчання лікарів.

Впевнений, що запропоновані методики та алгоритми будуть відображені у клінічних протоколах лікування пацієнтів з даною хірургічною патологією.

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора медичних наук. Дисертаційна робота написана у класичному стилі, містить всі обов'язкові розділи та є завершеною

науковою працею, в якій отримані обґрунтовані результати та сформульовані положення, які в сукупності вирішують актуальну проблему діагностики, профілактики та комплексного лікування окремих післяопераційних абдомінальних ускладнень.

За актуальністю проблеми, обсягом та ґрунтовністю дослідження, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Войтіва Ярослава Юрійовича «Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор ризику в абдомінальній хірургії» повністю відповідає вимогам «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету міністрів України від 17 листопада 2021 р. №1197 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 №40, які пред'являються до наукового ступеня доктора наук.

Офіційний опонент:

керівник відділу хірургії підшлункової
залози та жовчних проток
ДУ «Національний інститут хірургії
та трансплантології імені О. О. Шалімова»
НАМН України,
доктор медичних наук, професор

В.М. Копчак



Отримано
5.09.23

8 севес. року