

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».

1. Актуальність теми дисертації.

Ефективне попередження та лікування післяопераційних ускладнень є надскладною проблемою, з моменту виникнення хірургії як науки. Незважаючи на суттєвий прогрес у вивченні тригерів, механізмів розвитку, постійне технічне вдосконалення оперативних втручань, результати лікування ентероатмосферних нориць, неспроможності анастомозів, залишаються далекими від кінцевого вирішення.

На сучасному етапі розвитку медичної науки і генетики, у нас з'явилася можливість ширше поглянути на етіологію та патогенез багатьох захворювань. Генетичні причини розвитку грижової хвороби, уже в кого з хірургів не викликають сумнівів, і, як наслідок, відійшли в історію більшість аутопластичних методів герніопластики, а використання синтетичних матеріалів стало рутинним. Уже відомі деякі гени, що відповідають за розвиток багатьох онкологічних, судинних, загальнохірургічних захворювань, у тому числі і деяких післяопераційних ускладнень, а саме: відомий зв'язок алельного поліморфізму гену теплового шоку HSP70-2 та розвитку зовнішніх кишкових нориць (Chen J. Та співавт., 2020), генетично визначений рівень експресії MMP та їх участь у ремоделюванні екстрацелюлярного матриксу при неспроможності швів колоректальних анастомозів (Agren MS, Andersen TL, 2016) та інші. Проте, різноманітні

фактори та причини абдомінальних післяопераційних ускладнень, обумовлюють складність виявлення їх генетичних асоціацій. Як правило, у генетичних дослідженнях неможливо однозначно встановити конкретний ген чи групу генів, які є тригерами конкретного патологічного процесу. Це пов'язано з неоднорідністю досліджуваних груп та складним, часто мультифакторним етіопатогенезом хірургічних ускладнень.

Недиференційована дисплазія сполучної тканини (НДСТ) асоціюються з розвитком багатьох хірургічних захворювань, але цього часу дані про розповсюдженість НДСТ суперечливі, що пов'язано з різними класифікаційними і діагностичними підходами. Рівень поширеності дисплазії сполучної тканини за різними літературними даними, від 20 до 80%.

Відсутність повного обсягу інформації щодо можливих етіологічних чинників та патогенетичних механізмів розвитку післяопераційних абдомінальних ускладнень обмежує спектр лікувальних, прогностичних та профілактичних заходів. Саме тому, ґрунтовні наукові дослідження, спрямовані на вивчення особливостей перебігу хірургічних захворювань на фоні НДСТ та розробка профілактично-лікувальної тактики для цих хворих є надзвичайно актуальними та відповідають запитам сучасної медичної науки.

2. Зв'язок роботи з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у Національному університеті охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, на кафедрі хірургії та трансплантології. Дослідження 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 одноосібним виконавцем.

3. Наукова новизна дослідження та теоретичне значення одержаних результатів.

Дисертантом вперше вивчено поширеність НДСТ у когорті пацієнтів з хірургічними захворюваннями органів травлення та встановлено, найбільш розповсюджені фенотипічні синдроми: вісцеральний (84,2%), торакодіафрагмальний (66,7%), судинний (65 %) синдроми.

Визначено, що найбільш інформаційними клінічними маркерами НДСТ у хворих неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення та у хворих з кишковими норицями є: вісцеральний (78,6% та 83,3%), судинний (73% та 70%), аритмічний (54,7% та 70%) синдроми;

Вперше доведено, що тяжкий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю міжкишкових анастомозів та кишковими норицями на 87,5% та на 62,5%, відповідно, збільшує частоту летальних випадків;

Автором виявлені спільні гістологічні та гістохімічні ознаки порушення регенерації у групах пацієнтів з ознаками НДСТ та з досліджуваними післяопераційними ускладненнями (неспроможність швів, кишкові нориці, евентрації), а саме: нерівномірна, вогнищева експресія α -SMA у фібробластах та знижена експресія колагену 4 типу у досліджуваних ділянках сполучної тканини.

В дисертаційній роботі вперше визначено, що у групі пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення, статистично достовірно, у 1,6 рази частіше виявляються носії гомозиготного GG варіанту гену TIMP-2 (82,4% проти 50%, $p < 0,05$). Зовнішні кишкові нориці в 1,5 рази частіше зустрічаються у носіїв гомозиготного GG генотипу гена TIMP-2 (78,9% проти 50%, $p = 0,057$) та вдвічі рідше у гетерозигот GA (21,1% проти 40%, $p < 0,05$). Носіїв мінорного гомозиготного AA генотипу у групах з неспроможністю та з кишковими норицями не було виявлено, тоді як такий варіант у контрольній та дослідній групі 1 зустрічався у 10% та 11% випадків.

3. Наукова новизна дослідження та теоретичне значення одержаних результатів.

Дисертантом вперше вивчено поширеність НДСТ у когорті пацієнтів з хірургічними захворюваннями органів травлення та встановлено, найбільш розповсюджені фенотипічні синдроми: вісцеральний (84,2%), торакодіафрагмальний (66,7%), судинний (65 %) синдроми.

Визначено, що найбільш інформаційними клінічними маркерами НДСТ у хворих неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення та у хворих з кишковими норицями є: вісцеральний (78,6% та 83,3%), судинний (73% та 70%), аритмічний (54,7% та 70%) синдроми;

Вперше доведено, що тяжкий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю міжкишкових анастомозів та кишковими норицями на 87,5% та на 62,5%, відповідно, збільшує частоту летальних випадків;

Автором виявлені спільні гістологічні та гістохімічні ознаки порушення регенерації у групах пацієнтів з ознаками НДСТ та з досліджуваними післяопераційними ускладненнями (неспроможність швів, кишкові нориці, евентрації), а саме: нерівномірна, вогнищева експресія α -SMA у фіброблестах та знижена експресія колагену 4 типу у досліджуваних ділянках сполучної тканини.

В дисертаційній роботі вперше визначено, що у групі пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення, статистично достовірно, у 1,6 рази частіше виявляються носії гомозиготного GG варіанту гену TIMP-2 (82,4% проти 50%, $p < 0,05$). Зовнішні кишкові нориці в 1,5 рази частіше зустрічаються у носіїв гомозиготного GG генотипу гена TIMP-2 (78,9% проти 50%, $p = 0,057$) та вдвічі рідше у гетерозигот GA (21,1% проти 40%, $p < 0,05$). Носіїв мінорного гомозиготного AA генотипу у групах з неспроможністю та з кишковими норицями не було виявлено, тоді як такий варіант у контрольній та дослідній групі 1 зустрічався у 10% та 11% випадків.

Вперше встановлено, що алельний поліморфізм генів MMP-2 та TIMP-2 у пацієнтів з евентраціями статистично вірогідно не відрізняється від показників групи порівняння.

На основі генетично-молекулярних досліджень, встановлено що носії С/С алелю гену MMP-2 та G/G варіанту гену TIMP-2 є ризиковими по виникненню неспроможності швів анастомозів та кишкових нориць.

4. Практичне значення одержаних результатів.

Автором вперше науково обґрунтована доцільність використання малоінвазивних, ендоскопічних методів хірургічного лікування у пацієнтів з окремими післяопераційними ускладненнями на тлі НДСТ та доведена ефективність напрацьованої лікувальної тактики у пацієнтів з прогностично неблагоприємним варіантом генотипу при неспроможності швів ДПК, дуоденальних та товстокишкових норицях.

Розроблено метод скринінг-діагностики НДСТ (патент України на корисну модель №120158), який дозволяє оцінити наявність патології сполучної тканини у пацієнтів ще на початковому етапі лікування.

Напрацьовано прогностично-лікувальний алгоритм для попередження розвитку неспроможності швів анастомозів та кишкових нориць, який враховує роль сполучнотканинної недостатності, морфологічно підтвержені ознаки порушень репаративної регенерації, ознаки активізації протеолізу та їх зв'язок з генетичним поліморфізмом та передбачає проведення комплексних профілактично-лікувальних заходів на до-, інтра- та післяопераційному етапі.

Запропонована та запатентована низка ендоскопічних та комбінованих способів лікування неспроможності швів ДПК, дуодеанальних нориць, товстокишкових нориць. А саме:

- спосіб лікування неспроможності швів ДПК, який полягає в ендоскопічному встановленні нітинолового покритого саморозправного стента у ділянку дефекту (патент України на

корисну модель №144554), що дозволило на 35% скоротити терміни лікування (з $38,21 \pm 4,16$ до $25,4 \pm 3,7$ ліжко-днів, $p \leq 0,05$). Загальна летальність у дослідній групі становила 9%, що майже вдвічі нижче за показники летальності групи порівняння (16%).

- спосіб лікування зовнішньої дуоденальної нориці (патент України на корисну модель №143521) який передбачає ендоскопічне встановлення нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту та VAC терапія з боку зовнішнього отвору нориці, що дозволило на 32% зменшити терміни лікування (з $41,16 \pm 5,14$ до $27,2 \pm 4,7$ ліжко-днів, $p \leq 0,05$) та вдвічі знизити летальність у дослідній групі знизилась (з 21% до 12%).
- спосіб лікування товстокишкової нориці (патент України на корисну модель №144058), який передбачає колоноскопичне кліпування внутрішнього отвору нориці кліпсою великого калібру типу «over the scope» з висіченням зони фіброзно зміненого епітелію, що дозволяє співставленням та надійно фіксувати краї дефекту кишки. Застосування напрацьованого авторами способу лікування дозволило на 43% скоротити терміни лікування (з $14,32 \pm 5,2$ до $4,2 \pm 0,7$ ліжко-днів, $p < 0,05$).

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, що висвітлені у дисертаційному дослідженні науково та методично правильно обґрунтовані, відповідають меті та завданням роботи.

Дисертантом чітко сформована мета дослідження, логічно та послідовно складені завдання, лаконічно сформульовані об'єкт та предмет дослідження. Матеріали та методи досліджень, відповідають принципам

доказової медицини та дозволяють оцінити обґрунтованість та достовірність отриманих результатів.

При написанні дисертації автором враховані вимоги, що встановлені МОН України, щодо її структури та оформлення. У дисертації не виявлено порушень академічної доброчесності.

Дослідження проводилось з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини, Настанови з клінічних досліджень та наказів МОЗ України.

6. Зміст та оформлення роботи .

Загальний обсяг дисертаційного дослідження складає 405 сторінок. Робота має класичну структуру, містить анотацію, зміст, перелік умовних позначень, вступ, основну частину, що складається з викладу матеріалів та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел літератури, додатки. Список використаної літератури складає 311 літературних джерел, з яких 65 – кирилицею, 246 – латиницею.

Вступ містить всі підрозділи згідно вимог МОН України. Визначена актуальність, мета та завдання дослідження, наукова новизна та практичне значення дисертаційної роботи. Зауважень до розділу немає.

У розділі „Огляд літератури”, дисертант систематично аналізує світові та вітчизняні джерела відповідно до мети та завдань роботи. Розділ містить з 4 підрозділи, де аналітично відображені проблеми абдомінальних післяопераційних ускладнень, показана роль сполучної тканини та недиференційованої дисплазії сполучної тканини в розвитку цих та інших ускладнень. З огляду літератури впливає актуальність дисертаційного дослідження. Розділ достатньо об’ємний, містить багато морфологічної та патофізіологічної інформації, міг би бути скорочений за рахунок підрозділу

«Структура та функції сполучної тканини та її роль в репараційних процесах».

2 розділ „Матеріал та методи дослідження” складається з 5 підрозділів, де чітко та послідовно описані дизайн дослідження, хронологію дослідження, критерії включення, невключення та виключення пацієнтів. Описані методики дослідження, клінічні, генетичні, морфологічні. Окремий підрозділ присвячений дотриманню етичних норм. Загалом розділ написаний добре, зауважень немає.

3 розділ, це розділ власних досліджень «Поширеність та критерії діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хірургічних хворих», у якому автором показано розповсюдження НДСТ у хірургічних хворих, описані власні методики їх клінічного скринінгу. Містить 3 підрозділи, де окремо описують фенотипову характеристику хворих з неспроможністю швів анастомозів, кишковими норицями та евентраціями. Розділ містить фото з клінічними прикладами цих синдромів.

Розділ 4, детально структурований, містить важливу наукову інформацію з поєднанням функції та морфології сполучної тканини та виявляє спільні гістологічні та імуногістохімічні ознаки репараційних порушень у хворих післяопераційними абдомінальними ускладненнями. Написаний цікаво, містить багато якісних мікрофотографій, які підтверджують наукові результати. Надзвичайно важливий з точки зору морфологічного підкріплення наукових ідей автора.

5 розділ власних досліджень - «Клінічно-генетичні паралелі у хворих з деякими післяопераційними ускладненнями на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини». Складається з 4 підрозділів та висвітлює генетично-статистичний аналіз поліморфізму генів MMP-2 (C¹³⁰⁶ → T) та TIMP-2 (G³⁰³ → A) у пацієнтів з фенотиповими ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини та післяопераційними ускладненнями. Містить багато статистичної цифрової інформації, таблиць та діаграм.

Найскладніший для читання та сприйняття, проте містить, на мою думку, основну наукову «родзинку» цієї хірургічної дисертації та виводить наукові положення роботи на новий високий рівень. Хочу відмітити, що більшість закордонних (Scopus, WoS) публікацій автора відображають зміст цього розділу, що свідчить про світову цікавість до генетичних результатів дослідження.

6 розділ – клінічний, присвячений аналізу клінічно-лабораторних показників та прогнозуванню післяопераційних ускладнень на основі генетичних досліджень. Виявлено зв'язок деяких клініко-лабораторних показників пацієнтів з післяопераційними ускладненнями з генотипами вивчених поліморфізмів та виявлені дані, що вказують на патогенетичне значення C/C алелю гену MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та G/G варіанту гену TIMP-2 (G³⁰³→A) як ризикових по виникненню неспроможності швів анастомозів та зовнішніх кишкових нориць, які статистично достовірно супроводжуються гіпопротеїнемією, підвищеними показниками маркерів білкового катаболізму, а саме вільного оксипроліну крові та ГАГ сечі. Встановлено, що післяопераційні евентрації не підтвердили наявності генетичного тригера з боку досліджених поліморфізмів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та TIMP-2 (G³⁰³→A). На думку автора, це свідчить про підтвердження класичної теорії патогенезу евентрацій, а саме підвищений внутрішньочеревний тиск, ранева інфекція, технічні помилки, різкі метаболічні порушення тощо.

В розділі описані, розроблені дисертантом, методи генетичного прогнозування неспроможності анастомозів порожнистих органів травлення та кишкових нориць.

7 розділ дисертації присвячений розробленій автором прогностичній тактиці та методам хірургічного лікування післяопераційних ускладнень у хворих з НДСТ. Розділ є логічним підсумком наукових досліджень та містить основну практичну цінність дисертаційного дослідження, а саме: прогностично-лікувальний алгоритм, який спрямований на попередження

розвитку ускладнень, превентивне використання методів підвищення надійності на всіх етапах лікування та адекватне, патогенетично обґрунтоване лікування цих ускладнень з урахуванням генетичних особливостей хворого.

Автор обґрунтовано доводить, що у разі виникнення ускладнень (неспроможність швів, кишкові нориці) у пацієнтів з неблагоприємним варіантом генотипу слід надавати перевагу малоінвазивним, ендоскопічним методам хірургічного лікування з використанням тактики «damage control» з дотриманням принципу мінімально достатнього об'єму операційного втручання. В розділі показано опис та ефективність нових запатентованих неінвазивних методик лікування неспроможності швів ДПК, дуоденальних та товстокишкових нориць. Містить проілюстровані клінічні приклади лікування. Розділ написаний переконливо, є практичним висновком та результатом дисертації. Зауважень немає, мені особливо цікавий акцент автора на саме ендоскопічних методах лікування.

Розділ аналіз та узагальнення результатів класично підсумовує результати власних досліджень.

Дисертаційна робота має 11 висновків та 5 практичних рекомендацій. Висновки чітко взаємопов'язані з результатами власних клінічних досліджень, в повній мірі, вірно відображають наукову новизну, та суть дисертаційної роботи. Практичні рекомендації написані лаконічно, містять важливу для практичних хірургів інформацію щодо застосування інноваційних методик лікування, що напрацьовані в дисертації.

Список літератури класичний. Оформлений в одному стилі, згідно вимог.

В додатках наведені скан-копії 4 патентів України на корисну модель, отриманих за темою дисертації та 11 актів впровадження результатів роботи у практичних закладах охорони здоров'я.

7. Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях

Основні результати дисертаційного дослідження викладені у 47 публікаціях, зокрема 2 одноосібні розділи колективних закордонних монографії, які опубліковані в країнах ЄС; 3 статті, що індексуються наукометричними базами Scopus та Web of Science; 15 статей в наукових фахових журналах, відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», 1 стаття – у науковому фаховому періодичному виданні країни ЄС. 22 наукові роботи представлені в журналах, збірниках та матеріалах з'їздів, конгресів, науково-практичних конференцій, з них 10 за кордоном. Також автором отримано 4 патенти України на корисну модель.

У дисертаційній роботі в повній мірі є посилання на власні публікації, у анотації відображено внесок автора та співавторів у кожну з наукових публікацій.

Реферат дисертації за структурою та змістом відповідає дисертаційній роботі та повністю дозволяє судити про її наукову та практичну цінність.

8. Недоліки дисертації та реферату щодо їх змісту та оформлення.

В цілому, дисертація справила позитивне враження, хочу відмітити її інноваційність, використання нових прогресивних методів аналізу інформації та нестандартність наукових підходів, що дозволило отримати автору переконливі результати.

Дисертація не має принципових вад, але необхідно звернути увагу на те, що в тексті дисертації мають місце окремі фразеологічні та термінологічні неточності. Деякі розділи перенасичені однотипними таблицями та діаграмами. Загалом вказані зауваження не є принциповими та у жодній мірі не знижують наукової та практичної цінності дисертації та не впливають на загальне позитивне враження від неї.

У якості дискусії хотілося б надати дисертанту кілька питань:

1. Хто ще в Україні чи за кордоном займається генетичним прогнозуванням хірургічних ускладнень?

2. Чи всім пацієнтам з вивченими Вами ускладненнями показані малоінвазивні, ендоскопічні методи лікування?
3. Чи розглядали Ви можливість використання лапароскопічних методів лікування у даної когорти хворих?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Виявлена автором роль сполучної тканини та особливості генетичного поліморфізму в розвитку післяопераційних ускладнень відкриває нові горизонти в діагностиці та прогнозуванні багатьох хірургічних захворювань. Акцент дисертанта на малоінвазивних методах відповідає сучасним трендам світової хірургії і становить безсумнівний науковий та практичний інтерес у практичних лікарів-хірургів. Комплексний підхід з залученням морфологів та генетиків до «хірургічної» проблеми є новим мультидисциплінарним вирішенням цієї складної проблеми.

Розроблені автором методи прогнозування, діагностики та хірургічного лікування зможуть впроваджуватися в практику роботи загальнохірургічних та спеціалізованих стаціонарів, в програмах підготовки студентів-медиків, в програмах післядипломного навчання лікарів-хірургів та лікарів-інтернів вищих медичних навчальних закладів.

10. Відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертаційна робота Войтіва Ярослава Юрійовича «Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор ризику в абдомінальній хірургії» містить науково-теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуальної проблеми сучасної хірургії - прогнозування виникнення окремих абдомінальних післяопераційних ускладнень та розробка профілактично-лікувальної тактики у таких хворих. Отримані результати розширюють уявлення про механізми розвитку хірургічних

ускладнень, роль наявності генетичних тригерів та патології сполучної тканини, що, безперечно відкриває нові можливості у лікуванні вказаного контингенту хворих.

Отже, дисертаційне дослідження Войтіва Я.Ю. за актуальністю проблеми, змістом, науковою новизною та методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів повністю відповідає пп. 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою КМУ 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:

**в.о. ректора Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
завідувачка кафедри ендоскопічної
та серцево-судинної хірургії
доктор медичних наук, професор**



В.В. Петрушенко



*Посмушев
8.09.23.
8 р.83*