

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».

I. Актуальність теми дисертації.

Проблема патології сполучної тканини набуває з кожним роком все більшої актуальності як в Україні, так і у світових масштабах. Про це свідчить велика кількість наукових публікацій, присвячених даній патології, які в першу чергу акцентують увагу на значній поширеності захворювання, появі нових клінічних особливостей перебігу та різноманітності проявів, що трактує необхідність розробки сучасних методів діагностики та лікування.

Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) обумовлює певні особливості перебігу багатьох захворювань. При цьому може розвиватися недостатність кардії, грижі передньої черевної стінки, діафрагмальна грижі, аномалії форми і будови стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки, дивертикули стравоходу, різних відділів товстої кишки тощо.

В останні роки, у медичній науці все більша увага приділяється пошуку генетичних маркерів захворювань. Виявлення, на основі отриманих даних прогностично значимих маркерів буде сприяти розробці та оптимізації діагностики й прогнозування та профілактики післяопераційних ускладнень в абдомінальній хірургії.

Незважаючи на розроблені сучасні протоколи діагностики та лікування, прогнозування та профілактика розвитку післяопераційних ускладнень залишається проблемним питанням абдомінальної хірургії. Часто, саме

патологія сполучної тканини стає причиною післяопераційних ускладнень, таких як: неспроможність швів та анастомозів, евентерації, післяопераційні вентральні грижі, пострезекційні синдроми, кишкові нориці тощо, котрі вимагають часто складної хірургічної корекції.

Аналізуючи дані світової літератури, ми практично не зустрічаємо дані про можливість діагностики НДСТ у хворих хірургічного профілю, питання розповсюдження цієї проблеми в хірургічних хворих та вплив патології сполучної тканини на розвиток абдомінальних післяопераційних ускладнень.

Саме тому, дослідження, спрямовані на вивчення особливостей розвитку та перебігу хірургічної патології на фоні НДСТ, вивчення ролі сполучнотканинної недостатності як фактору ризику розвитку післяопераційних ускладнень, розробка профілактично-лікувальних алгоритмів, котрі враховують ці порушення є актуальними та відповідають запитам сучасної медицини.

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

Дисертаційна робота 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.

III. Новизна дослідження та одержаних результатів.

У роботі автором одержані нові оригінальні відомості, які полягають у визначенні ролі НДСТ як фактору ризику розвитку деяких післяопераційних ускладнень, визначено роль генетичного поліморфізму генів матриксної металопротеїнази 2-го типу (ММР-2) (C⁻¹³⁰⁶→T) та тканинного інгібітора

матриксної металопротеїнази 2-го типу (TIMP-2) ($G^{303} \rightarrow A$) у виникненні неспроможності анастомозів порожнистих органів травлення, кишкових нориць та евентрацій, що дозволило розробити нові інформаційні методи діагностики, прогнозування та патогенетично обґрунтовані методи хірургічного лікування деяких післяопераційних ускладнень в абдомінальній хірургії.

IV. Теоретичне значення результатів дослідження.

Дисертантом вивчено поширеність НДСТ у пацієнтів з хірургічними захворюваннями органів травлення та встановлено, що найчастіше зустрічались наступні фенотипічні синдроми: вісцеральний (84,2%), торакодіафрагмальний (66,7%), судинний (65%) синдроми.

Визначено, що найбільш інформаційними фенотипічними маркерами НДСТ у хворих неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення є: вісцеральний (78,6%), судинний (73%), аритмічний (54,7%) синдроми.

Автором вперше встановлено, що найбільш інформаційними фенотипічними маркерами НДСТ у хворих з кишковими норицями є: вісцеральний (83,3%), судинний (70%), аритмічний (70%) синдроми.

Вперше доведено, що тяжкий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю міжкишкових анастомозів та кишковими норицями є несприятливою прогностичною ознакою та майже удвічі (на 87,5%) та у 1,6 рази (на 62,5%), відповідно, збільшує частоту летальних випадків.

В дисертаційній роботі набуло подальшого розвитку дослідження спільних морфологічних ознак порушень репаративної регенерації у групах з фенотипічними ознаками НДСТ та з досліджуваними післяопераційними ускладненнями (неспроможність швів, кишкові нориці, евентрації), а саме: нерівномірна, вогнищева експресія α -SMA в клітинах гладком'язового диференціювання та фібробластах та слабка експресія Collagen IV в ділянках сполучної тканини.

Дисертантом на сучасному методичному рівні проведено генетичне дослідження поліморфізму генів MMP2, та TIMP2 в українській популяції (n=80) та виявлено, що вони, в цілому, відповідають популяційним частотам у європейській популяції та США.

Автором вперше виявлено, що носії C/C алелю гену MMP-2 та G/G алелю гену TIMP-2 є ризиковими по виникненню неспроможності швів анастомозів і кишкових нориць. Водночас алельний поліморфізм промотору генів MMP-2 та TIMP-2 у пацієнтів з евентраціями статистично вірогідно не відрізняється від показників групи порівняння.

В роботі показано, що ризикові по виникненню неспроможності швів анастомозів та кишкових нориць, C/C алелі гену MMP-2 та G/G алелі гену TIMP-2 статистично достовірно супроводжуються гіпопротеїнемією; підвищеними показниками маркерів білкового катаболізму, а саме вільного оксипроліну крові та ГАГ сечі; зниженою експресією моноклональних антитіл до α – SMA та Collagen IV в тканинах стінки кишок та апоневрозу.

Це дозволяє стверджувати про наявність особливостей генетичного поліморфізму у даної когорти хворих, що необхідно враховувати при розробці прогностично-лікувальної тактики.

V. Практичне значення одержаних результатів.

Автором визначені інформаційні діагностичні критерії та напрацьовано генетичну модель прогнозування ризиків розвитку неспроможності швів анастомозів та кишкових нориць. Напрацьовано метод скринінг-діагностики НДСТ у хворих хірургічного стаціонару, який оцінює найбільш інформаційні фенотипічні та вісцеральні ознаки патології сполучної тканини та за допомогою ультрасонографії визначає наявність діастазу прямих м'язів живота та спланхноптозу (патент України на корисну модель №120158).

Здобувачем розроблено прогностично-лікувальний алгоритм який у хворих з НДСТ спрямований на превенцію післяопераційних ускладнень, з

урахуванням виявленої ролі сполучнотканинної дисплазії у розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення, кишкових нориць, морфологічно підтверджені ознаки порушень репаративної регенерації, ознаки активізації протеолізу та їх зв'язок з генетичних поліморфізмом MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та TIMP-2 (G³⁰³→A).

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

При розвитку ускладнення у вигляді дуоденальної нориці запропоновано ендоскопічне встановлення нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту та VAC терапія з боку зовнішнього отвору нориці (патент України на корисну модель №143521), яка за рахунок негативного тиску, дозволяє видалити ексудат, кишковий секрет, покращити мікроциркуляцію та зменшити набряк тканин.

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

Дисертаційна робота написана літературною українською мовою, побудована за традиційною схемою і складається з анотації, вступу, огляду літератури, глави «Матеріали та методи дослідження», 5 розділів результатів власних досліджень, глави «Аналіз та узагальнення отриманих результатів», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та власних опублікованих праць (47). Дисертація викладена на 405 сторінках, гарно проілюстрована 106 рисунками, діаграмами та 109 таблицями. Перелік використаної літератури викладений на 36 сторінках, містить 311 актуальних джерел, з яких 65 кирилицею та 246 латиницею.

Автором чітко та лаконічно сформована мета дослідження, логічно та послідовно вкладені завдання. Матеріали та методи досліджень, а також

статистичної обробки результатів, дозволяють судити про обґрунтованість та достовірність отриманих результатів.

В дослідженні використані сучасні методи медичної статистики, які надають достатню можливість оцінювати вірогідність запропонованих гіпотез. Кількісна оцінка показників під час обробки результатів у всіх без винятку розділах досліджень дозволили здобувачеві обґрунтовано і достовірно формулювати положення роботи і надавати рекомендації.

Під час написання дисертації автором враховані вимоги, що встановлені МОН України, щодо її оформлення. У дисертації не виявлено порушень академічної доброчесності.

VII. Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях

Одержані автором результати безумовно мають велике науково-теоретичне та практичне значення, є інформативними, достовірними та достатньо повно відображені в публікаціях. Основні результати дисертаційної роботи викладені у 47 публікаціях, зокрема 2 колективні монографії (опубліковані в країнах ЄС), 15 статей в наукових фахових журналах, відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», 3 статті, що індексуються Scopus або Web of Science, 1 стаття – у науковому періодичному виданні країни ЄС; 22 роботи в журналах, збірниках та матеріалах з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, з них 10 іноземні. Отримано 4 патенти України на корисну модель.

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

VIII. Зміст та оформлення роботи .

Дисертаційне дослідження Войтіва Я.Ю. присвячене вивченню проблеми особливостей розвитку та перебігу хірургічної патології на тлі НДСТ, вивчення ролі НДСТ як фактору ризику розвитку абдомінальних післяопераційних ускладнень, що дозволяє розробити нові інформаційні методи діагностики та

прогнозування перебігу, патогенетично обґрунтовані ефективні методи лікування та профілактики ускладнень в абдомінальній хірургії.

У вступі представлена актуальність і новизна дисертаційної роботи. Вступ містить всі підрозділи згідно вимог ДАК України.

У розділі „Огляд літератури”, здобувач демонструє надає детальний аналіз світової літератури відповідно до поставлених завдань роботи та демонструє глибоке знання теми. Даний розділ складається з 4 підрозділів, де лаконічно і чітко висвітлені проблеми діагностики та лікування післяопераційних неспроможності швів анастомозів, кишкових нориць та евентрацій. Окремо виділені підрозділи з аналізом ролі сполучної тканини в репараційно-регенеративних порушеннях, проблемах діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини. З огляду літератури зрозуміла необхідність дисертаційного дослідження.

Другий розділ „Матеріал та методи дослідження” складається з 5 підрозділів. У розділі автор детально описує дизайн дослідження, його етапи, обґрунтовує вибір методик для вирішення поставлених завдань. Загалом розділ написаний добре.

В 3 розділі висвітлені питання розповсюдження НДСТ у хірургічних хворих, методів їх діагностики та скринінгу. Окремі підрозділи присвячені поширенню НДСТ у хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення, кишковими норицями та евентраціями, показані основні фенотипічні ознаки НДСТ. Результати підкріплені наведенням клінічних прикладів.

Розділ 4 показує спільні гістологічні та імуногістохімічні ознаки порушень регенерації тканин органів травлення у хворих з фенотиповими ознаками НДСТ та післяопераційними абдомінальними ускладненнями. Розділ

насичений якісними кольоровими мікрофотографіями з результатами морфологічних досліджень.

5 розділ обширний, викладений на 75 сторінках, складається з 4 підрозділів та присвячений генетично-статистичному аналізу поліморфізму генів MMR-2 (C⁻¹³⁰⁶ → T) та TMR-2 (G³⁰³ → A) у пацієнтів з фенотиповими ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини та післяопераційними ускладненнями. Розділ написаний складно, багато цифрової інформації, перевантажений таблицями та діаграмами.

В 6 розділі проведено оцінку значущості деяких клінічно-лабораторних показників у досліджуваних групах пацієнтів відповідно до генотипу. Виявлено, що наявність дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю швів анастомозів та зовнішніми кишковими норицями є обтяжуючим коморбідним фактором, що важко піддається лікуванню та супроводжується вищими показниками летальності, що необхідно враховувати при виборі хірургічної тактики та комплексного патогенетично обґрунтованого лікування. Напрацьовані методи генетичного прогнозування неспроможності анастомозів порожнистих органів травлення та кишкових нориць.

7 розділ власних досліджень містить запропонований автором прогностично-лікувальний алгоритм спрямований на профілактику розвитку ускладнень у пацієнтів з НДСТ, у якому враховано особливості перебігу захворювань у пацієнтів з порушеннями сполучної тканини. Запропоновано та обґрунтовано доведено ефективність нових запатентованих неінвазивних методик лікування неспроможності швів ДПК, дуоденальних та товстокишкових нориць. Описані та проілюстровані клінічні приклади хворих.

Розділ аналіз та узагальнення результатів підсумовує результати власних досліджень.

У роботі 11 висновків та 5 практичних рекомендацій. Висновки чітко взаємопов'язані з результатами власних клінічних досліджень, сформульовані в повній мірі, вірно відображають суть, наукову новизну, теоретичну і практичну значимість дисертаційної роботи.

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

Дисертація не має принципових вад, але необхідно звернути увагу на те, що в тексті дисертації мають місце окремі стилістичні та термінологічні неточності. Звертає на себе увагу об'ємність окремих розділів, особливо з генетичними дослідженнями, що перенасичений таблицями та діаграмами.

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

У якості дискусії хотілося б надати дисертанту кілька питань:

1. Які морфологічні зміни в досліджуваних Вами тканинах можуть свідчити про наявність патології сполучної тканини?
2. Яким чином зміни лікувальної тактики можуть вплинути на генетично запрограмовані особливості регенераторних процесів?

X. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Запропоновані зміни лікувальної тактики у пацієнтів з прогностично неблагоприємним варіантом генотипу дозволили знизити кількість післяопераційних ускладнень та скоротити терміни лікування таких хворих.

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 медичних навчальних закладів.

XI. Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертаційна робота Войтіва Ярослава Юрійовича «Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор ризику в абдомінальній хірургії» є завершеною науковою працею, яка вирішує актуальну проблему в медицині. За актуальністю проблеми, методологією дослідження, обсягом та ґрунтовністю аналізу, викладом принципів наукових положень, високим науковим 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:

Завідувач кафедри загальної хірургії №1

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця,

доктор медичних наук, професор

О.І. Дронов



*Опубліковано в
смер. реєстрі*

1.09.23