

РЕЦЕНЗІЯ

доцента кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кандидата медичних наук, доцента на дисертаційну роботу Ткачук Ольги Володимирівни на тему: «Особливості діагностики та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням», представлену для розгляду у спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.179 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Хірургія»).

Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження

Актуальність дисертаційної роботи обумовлена пошуком шляхів підвищення ефективності діагностики та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням, оскільки на сьогоднішній день дана патологія належить до значимих проблем в розвинених країнах.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ожиріння набуло масштабів неінфекційної пандемії: більше 1 мільярда дорослих людей мають надлишкову вагу і принаймні 300 мільйонів із них страждають на клінічне ожиріння. В Україні ожиріння посідає 4 місце серед факторів ризику передчасної смерті (106,7 тисяч випадків щороку), призводить до виникнення багатьох хронічних захворювань, численних ускладнень та інвалідності. Відомо, що ожиріння – головний чинник розвитку холелітіазу, гострого холециститу та панкреатиту.

Захворювання панкреатобіліарної системи – одні із найбільш поширених хірургічних захворювань, що є причиною госпіталізації в хірургічне відділення близько 30% пацієнтів. Поєднання захворювань гепатопанкреатобіліарної системи із ожирінням створює складну клінічну картину навіть для досвідчених клініцистів, адже у пацієнтів діагностується мультифакторіальний вплив та розвиток коморбідних станів, що ускладнюють не тільки перебіг, а й вибір

методу лікування та техніки оперативного втручання. Не менш важливе питання післяопераційних ускладнень (венних тромбозів та емболій, гнійно-септичних), особливо пошук методів попередження їх виникнення у пацієнтів із гострою гепатопанкреатобіліарною патологією та ожирінням.

Таким чином, розробка нових патогенетично обґрунтованих підходів покращення результатів діагностики та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням, яким присвячене дисертаційне дослідження, є актуальною і важливою.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота виконувалась відповідно до плану наукових досліджень Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (термін виконання 2018-2024 р.р., № державної реєстрації 0118U100515) та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри ендоскопічної та роботизованої загальної і метаболічної хірургії. Авторка здійснювала самостійно підбір первинної документації, аналіз даних та практичне впровадження результатів при лікуванні даної патології.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше проведено епідеміологічне дослідження гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожиріння (мешканців Київської області), визначено предиктори та ряд несприятливих чинників ризику розвитку післяопераційних ускладнень, розроблено методи їх усунення чи зменшення впливу, патогенетично обґрунтовано поетапність лікування гострого холециститу та панкреатиту у пацієнтів із ожирінням. На основі ретроспективних досліджень оптимізована техніка лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів із ожирінням, шляхом використання додаткового порту та зменшення насичення CO₂. У пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту в поєднанні із ожирінням вперше обґрунтовано та використано доповнення до базового курсу ранньої ресусцитації розчином улінастатину в

першу фазу запалення, з метою порушення «порочного кола» запалення та попередження розвитку сепсису. Проведений рандомний порівняльний аналіз післяопераційних ускладнень у пацієнтів із гострою гепатопанкреатобіліарною патологією та ожирінням показав менший ризик ускладнень при використанні модифікованих методик. Доповнені наукові знання про досліджувану патологію та удосконалені підходи щодо вибору оперативної тактики лікування.

Теоретичне та практичне значення роботи

Шляхом використання обсерваційного методу контролю випадку автором визначено предиктори ризику хірургічних післяопераційних ускладнень та патогенетично доведено використання ранньої ресусцитації розчином улінастатину в першу фазу запалення; науково обґрунтована модифікація техніки лапароскопічної холецистектомії; встановлена перевага запропонованих методів над стандартними методами лікування; проведений аналіз ускладнень, що підтверджує ефективність методик лікування.

Розроблені лікувально-діагностичні алгоритми лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у пацієнтів із ожирінням, що мінімізують інтра- та післяопераційні ускладнення, дозволяють вагомо зменшити тривалість повного курсу лікування, внаслідок чого зменшуються фінансові витрати на медикаментозну терапію, а також мінімізується ймовірність повторних оперативних втручань.

Результати оцінки ефективності розроблених моделей та алгоритмів в умовах бази дослідження дозволяють рекомендувати їх впровадження у практику в закладах охорони здоров'я.

Обсяг, структура та оцінка змісту дисертації

Дисертаційна робота побудована за загальноприйнятою схемою, містить усі необхідні розділи та виконана на сучасному науково-методичному рівні. Робота складається з анотацій двома мовами (українською та англійською), переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів

дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків.

Дисертація викладена на 131 сторінках основного тексту, ілюстрована 22 таблицями, 33 рисунками.

В анотації стисло і послідовно викладені основні результати та розроблені наукові положення. У вступі відображена актуальність дослідження, визначені мета та завдання дослідження відповідно до предмета та об'єкта дослідження, перелічені використані методи дослідження, перелічені використані методи дослідження, охарактеризовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, вказані особистий внесок автора, апробація результатів дослідження на науково-практичних форумах та публікації матеріалів за темою дисертації.

В огляді літератури викладено сучасний стан проблеми гострої гепатопанкреатобіліарної патології у поєднанні із ожирінням. Надана історія питання, що досліджується, визначені поняття «ожиріння», етіології, епідеміології та особливості розвитку запалення і гострої гепатопанкреатобіліарної патології у поєднанні із ожирінням. За даними наукової літератури дисертанткою показані переваги і недоліки консервативних та численних хірургічних методик лікування, проведене їх порівняння, проаналізовані можливі ускладнення, їх подальше лікування. Підсумок огляду літератури визначає напрямок наукового дослідження.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» представлена клінічна характеристика 1063 пацієнтів, що були включені до дослідження та розділені на дві групи, кожна з яких містила підгрупи А та В. У першу групу увійшли 571 пацієнт із гострою гепатопанкреатобіліарною патологією та ожирінням. Другу групу склали 492 пацієнта, у яких була нормальна маса тіла та гостра гепатопанкреатобіліарна патологія. Представлені використані лабораторні, інструментальні методи дослідження. Значну увагу приділено ретроспективному аналізу та контролю випадку. Статистичний аналіз

досліджуваних показників проводився за допомогою системи «STATISTICA 10 for Windows» (розробник — StatSoft.Inc).

У третьому розділі автором висвітлені особливості оперативного лікування гострого холецистити та ожиріння. Представлений розподіл пацієнтів за групами дослідження; особливості оперативних втручань у кожній групі, їх тривалість і результати; ускладнення, що розвинулись та їх корекція. Обґрунтовано рандомне контрольоване випробовування із використанням модифікації техніки лапароскопічної холецистектомії. Виконання модифікованої лапароскопічної холецистектомії дозволило скоротити тривалість операції на $19,01 \pm 0,41$ хвилини ($p=0,001; \alpha=0,05$), попередило розвиток метаболічного ацидозу ($pH\ 7,39 \pm 0,03$ порівняно із $7,20 \pm 0,005$ ($p=0,001; \alpha=0,05$), $pCO_2\ 5,05 \pm 0,36$ порівняно із $6,03 \pm 0,38$ ($p=0,02; \alpha=0,05$)), зменшило ризик розвитку гіперкоагуляції. Завдяки дотриманню шести «безпечних кроків» у групі пацієнтів, яким виконувалась модифікована лапароскопічна холецистектомія не було ятрогенного пошкодження холедоха. Автор обґрунтовано доводить перевагу модифікованої методики над стандартним лікуванням.

У четвертому розділі представлено матеріал, присвячений лікуванню гострого панкреатиту та ожиріння. Проведено глибокий аналіз клінічного перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням. Кореляційно-регресійний аналіз свідчить про те, що із 95% ДІ у близько 72% пацієнтів із величиною $IMT > 40\text{ кг/м}^2$ пояснюється тяжкий перебіг гострого панкреатиту. У пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням спостерігається статистично більший відсоток тяжкого перебігу захворювання ($p=0,01; \alpha=0,05$). Виявлено позитивний взаємозв'язок між індексом маси тіла і рівнем лейкоцитів ($r=0,128; p=0,038$), а також із рівнем С-реактивного білку ($r=0,18; p=0,003$). Слід також відмітити, що у пацієнтів із ожирінням рівень інтерлейкін-1 збільшується в 2,3 рази ($p=0,01; \alpha=0,05$), а рівень інтерлейкін-6 – в 2,4 рази ($p=0,01; \alpha=0,05$). Статистично значима різниця збільшення рівня цитокінів у пацієнтів із ожирінням свідчить про посилену протеазну відповідь та «цитокінову бурю»,

що є початковою точкою не зворотної ланцюгової реакції. На підставі даного аналізу патогенетично та клінічно обґрунтовано застосування ранньої ресусцитації розчином улінастатину протягом перших п'яти днів від початку захворювання. Після чого на 10-ту добу проведено діагностичну пункцію тонкою голкою під контролем ультразвукової діагностики для перевірки флори. Першочерговим етапом хірургічного втручання було дренивання під контролем УЗД. Вторинним етапом оперативного втручання, при необхідності, є лапароскопічна заочеревинна некректомія (ретроперитонеальний відеоасистований дебридмент – VARD). У разі розвитку абдомінального компартмент-синдрому проводили відкриту операцію. Ефективність раннього застосування улінастатину та Рінгеру-лактату у пацієнтів із тяжким гострим панкреатитом та ожирінням реєструє статистично значима різниця показників СРБ у порівнюваних групах на 10-ту добу ($p=0,035$; $\alpha=0,05$). Застосування у групі дослідження VARD, як вторинного етапу хірургічного втручання, являється менш травматичним, але водночас дієвим методом ($p=0,001$; $\alpha=0,05$), що зменшує загальну кількість ускладнень ($\chi^2=4,012$; $p=0,046$). Оцінка «до» - «після» виявила ефективність лікування методикою “step-up approach” ($\chi^2=5,4$; $p=0,021$).

У розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» автор послідовно проводить інтерпретацію результатів власних досліджень, доводить на основі статистичних розрахунків перевагу запропонованої нової етапної методики лікування у порівнянні з іншими. Найбільш оптимальним у пацієнтів із ожирінням та гострим холециститом є модифікація традиційної методики, а у пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту необхідно застосовувати ескалаційний метод із використанням ранньої ресусцитації.

Висновки дисертації закономірно випливають із проведеного дослідження і відображають основні результати виконаної роботи.

Список використаних джерел містить 170 найменувань, більшість з яких – латиницею.

Додатки містять список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження на міжнародних конгресах.

Таким чином, дисертація Ткачук О.В. за оформленням та суттю повністю відповідає існуючим вимогам.

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

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею та присвячена розробці нових патогенетично обґрунтованих підходів до покращення результатів діагностики та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням.

Достатня за об'ємом вибірка пацієнтів, інформовані загальноклінічні, лабораторні, інструментальні методи досліджень, сертифіковані в Україні та вибрані методи статистичної обробки даних зумовлюють достовірність отриманих результатів. Висновки дисертації відображають основні результати та закономірно впливають з проведених досліджень.

Дослідження, проведені дисертантом, узгоджені Комісією з питань біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою науково-дослідницької роботи надруковано та оприлюднено 9 наукових робіт, в яких висвітлено основний зміст роботи, в тому числі – 4 статті в журналах, рекомендованих МОН України, 2 – у виданнях, які входять до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 3 – у збірниках тез, матеріалах конференцій та конгресу.

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Автором, Ткачук Ольгою Володимирівною, особисто була сформульована мета роботи, поставлені основні завдання та підібрані методи дослідження, які необхідні для виконання поставлених задач. Зібрана та проаналізована сучасна

наукова література за темою дисертації. Проведено у повному обсязі клінічні дослідження за темою дисертаційного дослідження, здійснено математичну обробку отриманих результатів. Результати виконаного дисертаційного дослідження здобувача вирішують наукове завдання шляхом проведення його клінічної та експериментальної частини.

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення

Суттєвих зауважень, щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. У тексті зустрічаються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки. Робота незначно переобтяжена описанням діагностичних методів. Вказані зауваження не впливають на якість роботи та можуть бути легко усунені.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникло декілька запитань:

1. Чи було пошкодження холедоха у пацієнтів із гострим холециститом, яким виконувалась модифікована лапароскопічна холецистектомія? Якщо були, то якого класу згідно класифікації Strasberg?
2. Як змінились прояви органної дисфункції або прогресування поліорганної недостатності у пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту та ожирінням при застосуванні улінастатину в перші п'ять днів захворювання?
3. Ускладнення V класу розцінюється як негативний результат лікування. Чи були зареєстровані дані випадки у дослідженні? Якщо так, то вкажіть причину і як дані показники відрізняються в групах порівняння?

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

Під час виконання дисертації Ткачук Ольга Володимирівна дотримувалася принципів академічної доброчесності, що підтверджено висновком експертної проблемної комісії за спеціальністю «14.01.03 – Хірургія» Національний медичний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, протокол № 8 (від 25.01.2024 р.). За результатами перевірки та аналізу матеріалів

дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Ткачук Ольги Володимирівни на тему: «Особливості діагностики та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.03 – хірургія, є самостійною завершеною науковою роботою, яка виконана на високому науково-методичному рівні і вирішує важливе завдання – підвищення ефективності лікування та профілактику можливих ускладнень у хворих із гострою гепатопанкреатобіліарною патологією та ожирінням, що має суттєве значення для клінічної медицини.

За актуальністю, науково-методичним рівнем, науковою новизною, достовірністю та обґрунтованістю отриманих результатів, практичним значенням, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 р., а її автор заслуговує на присудження йому ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

Доцент кафедри анестезіології та
інтенсивної терапії НУОЗ України
імені П. Л. Шупика

кандидат медичних наук, доцент



Сергій НЕДАШКІВСЬКИЙ

