

ВІДГУК

**на дисертаційну роботу Ткачук Ольги Володимирівни на тему:
«Особливості діагностики та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної
патології у хворих із ожирінням» на здобуття наукового ступеня доктора
філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222
Медицина (спеціалізація «Хірургія»).**

1. Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження

Актуальність дисертаційної роботи обумовлена пошуком шляхів покращення результатів лікування хворих з гострою гепатопанкреатобіліарною патологією у поєднанні із ожирінням.

За оцінками ВООЗ, у розвинених країнах надмірну вагу має близько третини населення. Збільшення маси тіла спричинює зміни, які стають патогенетичною основою формування багатьох захворювань. Гепатобіліарна зона є однією із найбільш уразливих. Поєднання патології жовчного міхура та підшлункової залози із надмірною вагою є актуальною проблемою через високу поширеність і значний вплив на якість життя.

Ожиріння є визнаним чинником ризику ЖКХ. У людей з ожирінням визначається високий індекс літогенності жовчі, що сприяє формуванню жовчних конкрементів. Встановлено, що у жінок із ожирінням ризик виникнення холелітіазу у шість разів вищий, ніж у жінок із нормальною масою тіла. Останнім часом у лікуванні ЖКХ перевагу надають лапароскопічним втручанням, які безперечно, мають цілу низку переваг у порівнянні з лапаротоміями. Однак у хворих з ожирінням часто виникають технічні труднощі, які залежать від особливостей розподілу жиру та запального процесу, що є основними факторами у виникненні інтраопераційних ускладнень та конверсій. Крім того, ожиріння призводить до розвитку післяопераційних ускладнень за рахунок труднощів інтубації трахеї, застосування карбоксиперитонеуму та відсутності належної активації пацієнта з ожирінням у післяопераційному періоді. Тому постійно продовжується пошук оптимального

алгоритму прийомів та нових технічних рішень, які дозволять подолати усі перешкоди для успішного виконання лапароскопічного втручання.

Проблема діагностики та лікування хворих на гострий панкреатит на тлі ожиріння є не менш важливою проблемою. Зі зростанням поширеності ожиріння в усьому світі зростає захворюваність на панкреатит, особливо біліарної етіології. За рахунок надлишкового відкладення жиру в органах черевної порожнини та заочеревинної клітковини відбувається збільшення внутрішньочеревного тиску, що змінює градієнт тиску в дванадцятипалій кишці та головній панкреатичній протоці, призводячи до дуоденопанкреатичного рефлюксу. Доведено, що парапанкреатична тканина має прямий токсичний вплив на паренхіму підшлункової залози. Крім того, парапанкреатична клітковина досить погано кровопостачається, що значно пригнічує гуморальні та клітинні механізми імунного захисту. Поєднання слабкої імунної відповіді та кислого середовища, обумовленого активним процесом альтерації, створює сприятливий фон для росту бактерій та генералізації процесу.

Люди з ожирінням мають потенційно гірший прогноз щодо перебігу захворювання та розвитку ускладнень. Наявність прогресуючої органної недостатності асоціюється з високою смертністю. Дані метааналізів показують збільшення кількості системних ускладнень у 2 рази, місцевих ускладнень у 4 рази, смертності у 1,3-2,1 рази у хворих з індексу маси тіла понад 30 кг/м².

Незважаючи на те, що існує безліч досліджень, присвячених проблемам гострого панкреатиту, питання щодо особливостей діагностики, лікування та прогнозування перебігу гострого панкреатиту у хворих із ожирінням вивчені недостатньо. Кореляція кількості парапанкреатичної тканини з перебігом захворювання та розвитком ускладнень залишається дискусійною, як і чіткий діагностично-лікувальний алгоритм.

Виходячи з вище викладеного, розробка нових патогенетично обґрунтованих підходів для оптимізації тактики діагностики та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням є важливим медичним та соціальним питанням.

2. Наукова новизна одержаних результатів

У роботі вперше в Україні визначено предиктори та несприятливі чинники ризику розвитку післяопераційних ускладнень та розроблено методи їх усунення; оптимізована тактика хірургічного лікування гострого холециститу шляхом використання вперше запропонованої «модифікованої» лапароскопічної холецистектомії; обґрунтовано доповнення базового курсу лікування гострого панкреатиту розчином Рінгер-лактату та улінастатином в першу фазу запалення; обґрунтовано модель нових діагностично-лікувальних алгоритмів для хворих із гострим холециститом та гострим панкреатитом на тлі ожирінням, які враховують величину індексу маси тіла, біохімічні зміни в організмі, особистісну можливість та комплаєнтність вибраного методу лікування. За результатами дослідження доповнені наукові знання про патологію та удосконалені підходи щодо вибору хірургічної тактики лікування в практиці ургентного хірурга.

3. Теоретичне та практичне значення роботи

В дисертації представлена обґрунтована модель оптимізації лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням з метою вирішення актуального наукового завдання – поліпшення результатів діагностики та лікування даної патології у хворих із ожирінням шляхом виявлення предикторів важкості перебігу захворювання, розроблення диференційованого патогенетично обґрунтованого алгоритму вибору методу хірургічного втручання, а також зменшення рівнів ускладнень та летальності. Практичне значення роботи полягає в тому, що її результати стали підставою для розробки та впровадження моделі модифікованої лапароскопічної холецистектомії; моделі модифікованої “step-up approach” методики; діагностично-лікувального алгоритму серед пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням; діагностично-лікувального алгоритму серед пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням. Результати оцінки ефективності розроблених

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

4. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

В роботі проаналізовано перебіг периопераційного періоду у 1063 пацієнтів із гострою гепатопанкреатобіліарною патологією, які були розділені на дві групи. Група дослідження включала 571 пацієнта із гострою гепатопанкреатобіліарною патологією та ожирінням, група порівняння – 492 пацієнта із гострою гепатопанкреатобіліарною патологією у яких була нормальна маса тіла. Критеріями включення в дослідження були пацієнти із гострим холециститом та пацієнти із гострим панкреатитом, що первинно були госпіталізовані до стаціонару. Лікування проводилось у хірургічному відділенні Комунального некомерційного підприємства Київської обласної ради «Київської обласної клінічної лікарні» в період з 2011 по 2021 рр.

Дисертаційна робота побудована за загальноприйнятою схемою, містить усі необхідні розділи та виконана на належному сучасному науково-методичному рівні.

У роботі використані загальноклінічні, лабораторні, інструментальні методи досліджень сертифіковані в Україні. Проведений ретроспективний аналіз особливостей перебігу діагностики та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології, досліджена кореляція результатів лікування зі ступенем ожиріння та порівняна ефективність використання різних методик лікування з аналізом ускладнень та дослідженням динаміки лабораторних показників. Науково доведена ефективність запропонованих нових діагностично-лікувальних алгоритмів на основі статистичного аналізу отриманих результатів. Статистична обробка наукового матеріалу проведена коректно, підтверджена достовірністю отриманих результатів. Використані методи дослідження сучасні та інформативні. Поставлені завдання дослідження

вирішені. Висновки обґрунтовані і логічно впливають з отриманих результатів.

5. Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 131 сторінці основного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, узагальнення та аналізу отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел. Дисертація ілюстрована 33 рисунками та 22 таблицями. Бібліографія включає 170 джерел, із них кирилицею – 29, латиною – 141. Власних публікацій за темою дисертації – 9.

У вступі дисертаційної роботи автор обґрунтовує актуальність обраної теми дослідження та висвітлює невирішені на сьогоднішній день питання гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням. У розділі визначені мета та завдання дослідження відповідно до предмета та об'єкта дослідження, розкрито методи дослідження, показана наукова новизна отриманих результатів та особистий внесок здобувачки, представлені дані про оприлюднення на науково-практичних форумах та публікації матеріалів за темою дисертації.

I розділ присвячений огляду літератури. Викладений на 25 сторінках. У розділі розкрито сучасний стан проблеми лікування хворих з гострим холециститом та гострим панкреатитом на тлі ожиріння. Зокрема висвітлена проблема ожиріння взагалі та показані сучасні погляди на патогенетичні процеси ожиріння. Проведений аналіз літератури стосовно впливу ожиріння на розвиток жовчнокам'яної хвороби та гострого панкреатиту та функції біліарної системи і верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Дисертанткою детально проаналізовані сучасні наукові дані щодо особливостей діагностики, перебігу лікування та ускладнень гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням, зроблено акцент на суперечливих та невирішених питаннях цієї проблеми. Підсумок огляду літератури визначає напрямок наукового дослідження.

II розділ містить 30 сторінок, присвячений матеріалам та методам досліджень. У розділі представлена клінічна характеристика 1063 пацієнтів, які були включені до дослідження та розділені на дві групи. У групу дослідження увійшли 571 пацієнт із гострою гепатопанкреатобіліарною патологією та ожирінням. Групу порівняння склали 492 пацієнта із гострою гепатопанкреатобіліарною патологією та нормальною масою тіла. Кожна група була розділена на дві частини: хворі із гострим холециститом та хворі із гострим панкреатитом. У кожній із груп дисертантка провела дослідження супутньої патології, ступеню ожиріння. Описані запропонована власна модифікація оперативного втручання при гострому холециститі у хворих із ожирінням (постановка додаткового 5-го троакару в лівому підребер'ї, в проекції точки Мейо-Робсона і зниженням внутрішньочеревного тиску з 15-17 мм рт.ст. до 0 мм. рт.ст. кожні 30 хвилин з проведенням гіпервентиляції протягом 1 хвилини) та використання власної комплексної методики лікування хворих з гострим панкреатитом (запропоновано «step-up approach» методику із включенням ранньої ресусцитації розчином Рінгера-лактат та введення улінастатину). Значну увагу приділено лабораторним, апаратним, інструментальним методам дослідження.

Статистичне обчислення отриманих результатів проводили за допомогою електронних таблиць Excel 8.0 (Microsoft, USA) і статистичної програми Statistica 10 (Microsoft, USA). Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл величин застосовували тест Колмогорова-Смірнова. Для порівняння двох незалежних параметричних показників здійснювали t-тест Стьюдента. При порівнянні двох незалежних непараметричних величин U-тест Манна та Уїтні, більше двох незалежних непараметричних величин – H-тест Крускала та Уолліса. Відносні показники порівнювали за допомогою χ^2 -тесту.

Взаємозв'язок між значеннями вивчали кореляційним аналізом за Пірсоном (у випадку нормального розподілу варіаційного ряду) або ранговими кореляціями за Спірменом (якщо величини не підпорядковувались нормальному розподілу) із визначенням коефіцієнта кореляції (r). Критичний

рівень значимості (p) для перевірки статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. При значенні $p \leq 0,05$ – різницю вважали статистично значимою, при $p \leq 0,01$ – дуже статистично значущою і при $p \leq 0,001$ – максимально значущою.

У III розділі дисертації на 26 сторінках, автором висвітлені особливості клінічного перебігу, діагностики та оперативного лікування хворих із гострим холециститом та ожирінням. Представлені розподіл пацієнтів за групами дослідження; особливості оперативних втручань у кожній групі, їх тривалість і результати; ускладнення, що розвинулись та їх корекція. Встановлено, що у пацієнтів із ожирінням рівень С-реактивного білку був вищим у 2,8 рази в порівнянні з контрольною групою, а рівень інтерлейкіну-1 майже у два рази. Це показує, що ожиріння впливає на клінічний перебіг гострого холециститу, викликаючи більш виразну запальну відповідь. Також виявлено позитивний кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та рівнем лейкоцитів і тяжкістю запалення жовчного міхура. Дослідження показало, що ожиріння сприяє збільшенню тривалості оперативного втручання, а частота конверсій збільшується в 3,03 рази. Виконання модифікованої лапароскопічної холецистектомії дозволило скоротити тривалість операції на $19,01 \pm 0,41$ хвилини. Дисертанткою проаналізовані ускладнення, які розвинулись у хворих із ожирінням. Частота ускладнень III класу, у хворих, оперованих за традиційною методикою лапароскопічної холецистектомії сумарно становила 6,26%, а IV класу – 15,63%. Запропонована власна методика операції дозволила знизити показник ускладнень III, IV класів до нуля, а загальний відсоток ускладнень з 31,25% до 6,25%. При використанні модифікованої лапароскопічної холецистектомії тривалість перебування в стаціонарі становила $4,0 \pm 0,6$ ліжко-днів, натомість у групі порівняння – $5,6 \pm 1,6$ ліжко-дня, що безперечно вказує на ефективність розробленої методики. На основі отриманих даних, дисертанткою розроблений новий ефективний лікувально-діагностичний алгоритм, який сприяє скороченню тривалості оперативного втручання, післяопераційних ускладнень та відповідно строків лікування хворих.

У IV розділі, який представлений 32 сторінками тексту дисертанткою викладені результати дослідження клінічного перебігу, діагностики та лікування хворих із гострим панкреатитом та ожирінням. Встановлено, що у пацієнтів цієї групи статистично більший відсоток тяжкого перебігу захворювання, наявний позитивний взаємозв'язок між індексом маси тіла і рівнем лейкоцитів, а також із рівнем С-реактивного білку. Рівень інтерлейкіну-1 збільшується в 2,3 рази, а рівень інтерлейкіну-6 – в 2,4 рази, спостерігали підвищення рівня прокальцитоніну у 1,7 разів. Некротичні зміни виявлені у 26,9% хворих із ожирінням, у них спостерігали раннє інфікування (на $10,02 \pm 2,14$ добу). Запропонований автором новий діагностично-лікувальний алгоритм для хворих із гострим панкреатитом та ожирінням був розроблений із урахуванням індексу маси тіла, тяжкості та фазності перебігу. Дисертантка переконливо доводить, що дотримання даного алгоритму дозволяє зменшити системне запалення, про що свідчить достовірне зниження в динаміці прокальцитоніну уже на 10-ту добу із $3,32 \text{ нг/мг}$ до $1,83 \text{ нг/мг}$ та зменшення рівня СРБ з $291,06 \pm 94,21 \text{ мг/л}$ до $225,6 \pm 84,9 \text{ мг/л}$. Вдалося досягти зменшення кількості ускладнень Шв класу з 33,33% до 0%, скоротити перебування хворого в стаціонарі на $6,97 \pm 1,64$ ліжко-дні, що є суттєвими показниками.

V розділ («Аналіз і узагальнення результатів дослідження») викладений на 7 сторінках друкованого тексту. Здобувачка послідовно проводить інтерпретацію результатів власних досліджень, доводячи на основі статистичних розрахунків перевагу застосування розроблених нових діагностично-лікувальних алгоритмів у пацієнтів із гострим холециститом та гострим панкреатитом на фоні коморбідного ожиріння. Отримані результати порівнюються з літературними науковими даними. Доведена ефективність розроблених алгоритмів ведення хворих із даними патологіями.

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

Оформлення списку літератури відповідає вимогам МОН.

Необхідно відмітити, що розділи дисертації гарно ілюстровані фотографіями, малюнками, таблицями та графіками, написані клінічно грамотно. Методи статистичної обробки отриманих результатів є сучасними і дозволяють з високою вірогідністю оцінити отримані результати досліджень. Розділи закінчуються логічними проміжними висновками.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 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.

7. Особистий внесок здобувачки 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 здобувачки вирішують наукове завдання шляхом проведення його клінічної та експериментальної частини.

8. 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 розглядали Ви можливість проведення лапароскопічного ліфтингу у пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням?
2. Яким чином Ви здійснювали контроль за асептичним перебігом гострого панкреатиту?
3. Чи були зареєстровані випадки абдомінального компартмент-синдрому у пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту та ожирінням? Яка тактика ведення таких пацієнтів?

9. 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» Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, протокол №8 (від 25.01.2024р.). За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

10. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація Ткачук Ольги Володимирівни на тему: «Особливості діагностики та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Хірургія») повністю відповідає паспорту спеціальності 14.01.03 – «Хірургія». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої Вченої ради.

11. 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 гострим холециститом та гострим панкреатитом у поєднанні із 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. 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р., № 567 від 27.07.2016 р., №943 від 20.11.2019 р., №607 від 15.07.2020 р.) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує присудження ступеня ступеня доктора філософії за спеціалізацією 14.01.03 – хірургія.

Офіційний опонент:
Кандидат медичних наук,
доцент кафедри хірургії,
травматології, ортопедії та фтизіатрії
навчально-наукового медичного інституту
Сумського державного університету

О. В. Кравець

