

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Пиптюка Олександра Володимировича на дисертаційну роботу Суходолі Сергія Анатолійовича на тему: «Діагностика та хірургічне лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту, з високим ризиком розвитку раку підшлункової залози (Клініко-експериментальне дослідження)», що представлена на здобуття ступеня доктора медичних наук у спеціалізовану вчену раду Д 05.600.03 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

Обрунтування вибору теми дослідження:

Хронічний панкреатит займає третє місце серед всіх патологій органів шлунково-кишкового тракту є одним із головних факторів розвитку раку підшлункової залози (РПЗ), на який припадає біля 10% усіх видів раку органів травлення. Кількість випадків раку підшлункової залози постійно зростає на 0,5-1% щороку, прогнозується, що до 2030-2040 років він буде на другому місці. Найкращим доказом летальності цього захворювання є те, що рівень захворюваності дуже близький до рівня смертності (систематичний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень. ESMO Open 2023).

Коли пухлина менше 1 см, можна досягти 5-річної виживаності понад 50%. На жаль у більшості пацієнтів діагноз встановлюють на пізній стадії, коли хірургічне втручання неможливе, а симптоматичні пацієнти зазвичай невиліковні. На момент встановлення діагнозу у 80-85% пацієнтів присутня інвазивна пухлина підшлункової залози діаметром 4 см або більше, при явних або прихованих метастазах.

Рання діагностика за класичним описом встановлює три умови – пухлина діаметром менше трьох сантиметрів, немає метастазів, відсутність ураження критичних судин, вона полягає у встановленні діагнозу до того, як неоплазія стане інвазивною. Відповідно до критеріїв Міжнародного консорціуму з раку підшлункової залози, рання діагностика «повинна

виявляти та лікувати рак підшлункової залози з негативним краєм T1N0M0 та високо диференційованих диспластичних попередників».

Клінічна діагностика раку підшлункової залози на ранній стадії зазвичай складна, оскільки: захворювання на цій стадії протікає безсимптомно; орган прихований у заочеревинному просторі; немає надійних ранніх онкомаркерів; існуючі маркери недостатньо специфічні для диференціації доброякісних та злоякісних захворювань; методи візуалізації не завжди дозволяють діагностувати невеликі хірургічно резектабельні ракові утворення, і вони дорогі; преінвазивні неоплазії часто виходять за межі можливостей методів візуалізації, а рівень звичайних біомаркерів не підвищений. Незважаючи на це обмеження, використання набору маркерів, ймовірно, може ідентифікувати пухлини на стадії, коли вони ще є кандидатами на операцію.

Для цілей скринінгу використовуються візуалізація з МРТ, поєднання ендоскопічного ультразвукового дослідження та КТ або МРТ (і тонкогілкової аспіраційної біопсії). Наразі ендоскопічне ультразвукове дослідження (EUS) у поєднанні з дослідженнями візуалізації є найнадійнішим методом скринінгу.

Класичні та нові таргетні методи лікування майже не впливають на результати лікування раку підшлункової залози, тоді як рання діагностика, коли можливе хірургічне втручання, демонструє значне покращення загальної виживаності. Приблизно 20% пацієнтів, у яких можливе хірургічне втручання, мають виживання впродовж 5 років.

Саме ці результати повністю виправдовують пошук методів ранньої діагностики, алгоритмів лікування. Якщо діагноз можна встановити до інвазивної стадії, результати повинні суттєво покращитися.

Виходячи із вищесказаного, дисертаційна робота, присвячена удосконаленню сучасних підходів та підвищенню ефективності діагностики та хірургічного лікування пацієнтів із РПЗ та пацієнтів з ускладненими формами ХП з високим ризиком розвитку РПЗ за рахунок впровадження нових та вдосконалених методів до та інтраопераційної діагностики та оперативного

лікування. має велике наукове та практичне значення для органів охорони здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційне дослідження Суходолі Сергія Анатолійовича на тему: «Діагностика та хірургічне лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту, з високим ризиком розвитку раку підшлункової залози (Клініко-експериментальне дослідження)», виконане в межах планової науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 1 з курсом урології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: «Розробка оптимальних методів хірургічного лікування та профілактика післяопераційних ускладнень у хворих з захворюваннями органів черевної та грудної порожнини з використанням мініінвазивних технологій» (номер державної реєстрації 0118U005500; 2019 – 2023 рр.), а також «Обґрунтування та розробка інноваційних методів діагностики, хірургічного лікування і профілактики ускладнень при захворюваннях і пораненнях органів грудної і черевної порожнини» (номер державної реєстрації 0124U001265; 2024 – 2028 рр.). Дисертант є виконавцем фрагменту зазначеної науково-дослідної роботи.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій:

Сформульовані у дисертації положення, висновки та практичні рекомендації аргументовані і повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження, мають як теоретичне, так і практичне значення.

Для досягнення мети автором використані сучасні інформативні методи дослідження в діапазоні існуючих галузевих стандартів: клініко-лабораторні обстеження хворих, інструментальні методи обстеження (ультразвукова діагностика (УЗД) органів черевної порожнини, комп'ютерна томографія, ЕРХПГ, магнітно-резонансна панкреатохолангіографія, фібро-езофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС)), інтраопераційна експрес-біопсія, біохімічні методи досліджень (імуноферментний аналіз, афінна хроматографія, диск-електрофорез у поліакриламідному гелі (ПААГ), ензим-електрофоретичний

аналіз, визначення загальної протеолітичної активності і активностей металопротеїназ та серинових протеаз та ін.), патогістологічне дослідження, математичні методи дослідження.

Для реалізації мети дослідження були сформульовані 11 завдань.

Достовірність і новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, наукове та практичне значення дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Суходолі Сергія Анатолійовича є самостійним завершеним науковим дослідженням, виконаним на сучасному методологічному рівні та достатньому експериментальному і клінічному матеріалі. Обґрунтованість наукових положень, висновків обумовлена значною кількістю вивчених наукових джерел, критичною оцінкою їх змісту та інтерпретацією, правильною методологічною побудовою та дизайном роботи.

Під час виконання дисертаційної роботи були проаналізовані результати обстеження та лікування 388 пацієнтів із морфологічно підтвердженою патологією підшлункової залози: а саме 197 (50,8%) пацієнтів із ускладненими формами хронічного панкреатиту, 136 (35%) пацієнтів із пухлинами різної локалізації підшлункової залози, а також 55 (14,2%) пацієнтів із пограничними станами хвороби.

Експериментальна частина роботи проведена на 50 білих нелінійних щурах-самцях масою із дотриманням загальноприйнятих міжнародних рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень на тваринах відповідно до «Загальних принципів роботи з тваринами», затверджених 1-м Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001 р.) і узгодженим з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, Франція, 1986 р.).

Наукова новизна одержаних результатів дослідження

Вперше доведено, що при ХП на рівні системної циркуляції виражено зростали значення переважної більшості досліджуваних параметрів (Pg, PC,

TM, IGF-1, MMP-1, -2, -3, -8, -10, TIMP-1, IL-1 β , -4, -6, -8, а також TNF- α).

Вперше досліджено та доведено, що протизапальний цитокін IL-10 виявився єдиним, для якого було зафіксовано зниження вмісту в плазмі крові за умов ХП, тоді як за РПЗ його рівні лишалися на рівні контрольних значень.

Доведено, що підвищення рівнів IL-10, може допомагати пухлинним клітинам уникати розпізнання імунною системою, а відтак блокувати їхнє виявлення та елімінацію.

Вперше виявлені особливості ряду протеолітичних процесів, які мають місце в крові і панкреатичній тканині за умов хронічного панкреатиту і раку.

Автором встановлено і доведено, що процеси запалення і онкопатологія супроводжувались ремодуляцією екстрацелюлярного матриксу внаслідок зміни складу матриксних металопротеїназ.

Встановлено, що вміст TLPs у плазмі крові хворих із патологіями ПЗ був вищим, а у тканині ПЗ – нижчим відносно значень відповідних показників у групі умовно-здорових осіб (УЗО).

Вперше встановлено, що фракції серинових протеаз TLPs, отримані з плазми крові пацієнтів усіх досліджених груп, містять велику кількість високомолекулярних протеїнів, а у гомогенатах тканини низькомолекулярні білки.

Вперше в роботі доведено, що серед TLPs, отриманих із плазми крові та гомогенатів тканини ПЗ пацієнтів із патологіями ПЗ, наявні ферменти із фібриногенолітичною, желатинолітичною та колагенолітичною активностями.

Автором вперше розроблено математичну модель ранньої діагностики злоякісної патології підшлункової залози, із діагностичною точністю до 96 %.

Розроблені авторські методики із отриманням свідоцтв про реєстрацію авторського права: «Методика інтраопераційної біопсії підшлункової залози» та «Методика інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози», які дали змогу науково обґрунтувати зміни хірургічної корекції патології підшлункової залози у напрямку збільшення резекційного об'єму, що значно

покращує якість життя у найближчому та віддаленому післяопераційному періоді.

Заслуговує уваги запропонований дисертантом лікувально - діагностичний алгоритм, для встановлення кінцевого діагнозу використання математичної моделі білкового профілю плазми і обґрунтувань виконання розширених резекційних втручань, інтраопераційну експрес-діагностику.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані результати експериментального дослідження, покращують ранню діагностику та використання найоптимальнішого методу хірургічної корекції злоякісної патології підшлункової залози.

Розроблена і впроваджена в заклади охорони здоров'я лікувально - діагностична програма для диференційованого комплексного лікування цієї патології із дотриманням у післяопераційному періоді всіх канонів fast track хірургії.

Запропонований спосіб лікування хронічного панкреатиту, ускладненого повною панкреатичною норицею з непрохідністю проксимального відділу вірсунгової протоки, за умов збереження лівого анатомічного сегмента.

Впроваджена інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія для діагностики і вибору методу операції.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в навчальну, наукову роботу закладів вищої медичної освіти, використовуються в лекційному курсі та при проведенні практичних занять на кафедрі хірургії з курсом стоматології ФПО Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України, в клінічну практику галузі охорони здоров'я, а саме лікувальну роботу КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради», КП «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради, включено в програму лекцій, семінарських та практичних занять на базі «Навчально-науковий центр інститут Біології та медицини» Київського Національного університету імені Тараса Шевченка.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Матеріали дисертації відображені у 31 науковій публікації, з них 14 статей у наукових фахових виданнях України; 6 статей у наукових періодичних виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus; з них 3 — у закордонних наукових періодичних виданнях, внесених до міжнародних наукометричних баз Scopus, одна з яких у наукометричній базі Scopus, Q1, 11 — у збірниках наукових конференцій з міжнародною участю. Отримано 5 свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір.

Були представлені на 10 міжнародних і вітчизняних наукових конференціях і з'їздах.

Анотація представлена українською та англійською мовами. Вона містить стислий виклад змісту дисертації, основних результатів дослідження та положень, які виносяться на офіційний захист, а також перелік опублікованих праць за темою роботи.

Оцінка змісту роботи, її значення в цілому, зауваження щодо оформлення.

Загальний обсяг дисертації складає 404 сторінки. Робота містить анотацію, вступ, основну частину, що складається з огляду літератури, викладу матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 73 рисунками та 24 таблицями. Список використаних джерел складає 500 бібліографічних описів, з них 35 — кирилицею, 465 — латиницею. Список використаних джерел і додатки викладено на 65 сторінках.

У вступі дисертації автор, висвітливши і обґрунтувавши сучасний стан наукової проблеми, розкрив актуальність обраної теми, акцентував увагу на зв'язок роботи з науковою програмою Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України, сформулював мету та 11 завдань дослідження, вказав об'єкт та предмет дослідження. В повній мірі викладено нові наукові рішення, які запропоновано автором, практичну цінність роботи,

відображено особистий внесок здобувача у проведених наукових дослідженнях та коротко викладена загальна структура роботи.

Необхідно не просто перерелічити методи, які використав здобувач, а коротко описати, що цим методом визначалося (наказ 40 щодо оформлення дисертацій).

Розділ 1. Огляд літератури. Сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування ускладненого хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози (огляд літератури).

Викладеному на 55 сторінках, він складається з восьми підрозділів. Детально висвітлені епідеміологія, клініка, діагностика, в тому числі роль цитокінів, матриксних металопротеїназ, лікування і невирішені питання ускладненого хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози.

1.1 Епідеміологія хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози: сьогодення та майбутні проблеми.

1.2. Класифікація панкреатитів.

1.3. Хронічний панкреатит, діабет і розвиток раку підшлункової залози.

1.4. Цитокіни та їх роль у розвитку хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози.

1.5. Роль матриксних металопротеїназ при розвитку патологій підшлункової залози.

1.6. Сучасні підходи до діагностики пухлин підшлункової залози.

1.7. Сучасні підходи до лікування захворювань підшлункової залози.

1.8. Не вирішені проблеми діагностики та лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози.

На основі аналізу різних літературних джерел, пошукач дійшов висновку, що на сьогодні відсутні наукові праці, які б інтегрально оцінювали сучасні клініко-патоморфологічні особливості цієї патології в контексті вдосконалення існуючих підходів до діагностики та лікування і тому пошук оптимального алгоритму обстеження та лікування даної категорії хворих ще триває. Необхідна подальша розробка нових профілактичних, діагностичних та терапевтичних стратегій, які вдосконалювали ранню діагностику РПЗ,

покращували вчасне та радикальне лікування для збільшення тривалості і якості життя у післяопераційному періоді.

Основні положення розділу опубліковані в 1 науковій роботі.

Зауважень не має.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Представлений на 41 сторінці, складається з 9 підрозділів, проаналізовано і охарактеризовано (обстежено і проліковано) 388 пацієнтів із морфологічно підтвердженою патологією підшлункової залози, ретроспективного аналізу 388 історій хворіб, експериментальної частини на 50 щурах.

2.1 Загальна клінічна характеристика пацієнтів із захворюванням підшлункової залози. Дизайн дослідження.

Досліджувані пацієнти перебували на лікуванні у КНП «ХОЛ» ХОР, ПП «Приватна хірургічна клініка професора Суходолі», а також у Sana klinikum Hof (м. Хоф, Німеччина) протягом 2013-2024pp. Із Sana klinikum Hof було залучено результати лікування 62 пацієнтів (16%) із аналізом до- та післяопераційного періодів прооперованих з приводу ускладнених форм ХП та РПЗ. Договори про співпрацю – наявні.

У розділі детально подана вікова характеристика пролікованих пацієнтів обох статей, розподіл хворих із патологіями підшлункової залози, характер та частота виявлення супутньої патології у досліджуваних хворих. Представлена характеристика пролікованих пацієнтів із ускладненими формами ХП та високим ризиком розвитку РПЗ, види оперативних втручань, що виконані всім пацієнтам і характер та відсоток ранніх післяопераційних ускладнень.

2.2. Клініко-лабораторні та інструментальні методи діагностики та обстеження пацієнтів основної та групи порівняння.

Пацієнтам, які були включені в дизайн дослідження на доопераційному етапі виконувались клінічні та лабораторні дослідження, визначення відносного вмісту цитокінів, зміну білкового пулу, структуру,

якісний та кількісний білковий склад плазми крові, вміст онкомаркера СА 19-9 (Carbohydrate Antigen 19-9), раковомембріонального антигену (РЕА), фекальну еластазу-1 (Е-1). Інструментальні методи - ультрасонографію, езофагогастродуоденофіброскопію, мультидетекторну спіральну комп'ютерну томографію органів черевної порожнини із контрастуванням, ангіографію, магніто-резонансну томографію, інтраопераційне вимірювання протокової гіпертензії, а також інтраопераційну множинну експрес панч-біопсію зміненої тканини підшлункової залози.

Зауваження - стор 114 -115 не враховуємо сторінки, де є менше ніж повні 3 рядочки описового тексту.

2.3. Моделювання хронічного панкреатиту та цукрового діабету у щурів.

Дизайн експерименту. Досліди проводили на 50 білих нелінійних щурах-самцях масою 200 ± 10 г. Робота з тваринами регламентувалася правилами проведення науково-дослідної роботи з експериментальними тваринами, що були затверджені комісією з біоетики Київського національного університету імені Тараса Шевченка протокол № 5 від 16.04.2018.

Розділ ілюстровано рисунками, які покращують сприйняття інформації про використані методи дослідження і методики хірургічного лікування.

2.4. Біохімічні та гістологічні методи дослідження крові і тканин.

Автором були вивчені рівні тканевого активатору плазміногену (tissue type plasminogen activator, t-PA) та його інгібітору (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), плазміногену (plasminogen, Pg), тромбомодуліну (thrombomodulin, TM), протеїну С (protein C, PC) у плазмі крові, а також цитокіновий профіль (рівні інтерлейкінів (interleukins, ILs) IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 та IL-10, фактору некрозу пухлин- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), інтерферону- γ (interferon- γ , IFN- γ), вміст ростових факторів (інсуліноподібний фактор росту-1 (insulin-like growth factor-1, IGF 1), фактор росту фібробластів

(fibroblast growth factor 2, FGF 2), фактор росту пухлин- β 1 (tumor growth factor- β 1, TGF- β 1), рівні матриксних металопротеїназ (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10) й їхнього інгібітору TIMP-1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1), у плазмі крові та в тканині ПЗ визначали методом імуноферментного аналізу із застосуванням відповідних антитіл за загальноприйнятою методикою для розчинних білків відповідно до стандартних інструкцій.

2.5. Інтраопераційна біопсія зміненої тканини підшлункової залози та її результати.

Морфологічне дослідження було проведено пацієнтам на доопераційному етапі, шляхом виконання біопсії пухлини черезшкірно під сонографічним контролем або під час виконання ендоскопічної біопсії патологічно зміненої тканини шлунка чи великого дуоденального сосочка. Інтраопераційно проводили експрес морфологічне дослідження препарату та множинну експрес діагностику патологічно зміненої тканини ПЗ.

Розділ ілюстровано рисунками, які покращують сприйняття інформації про використані методи дослідження.

2.6. Застосування математичної моделі алгоритму діагностики та лікування пацієнтів при патології підшлункової залози.

Застосована математична модель діагностики за 25 рівноважливими та рівними за впливом ознаками, які можуть вказувати на збільшення вірогідності розвитку злоякісної патології і 14 ознаками з більшою загрозою і відповідно вищим ступенем впливу на збільшення вірогідності розвитку патології у 45 пролікованих та прооперованих пацієнтів з ускладненими формами ХП.

2.7. Методи хірургічної корекції у пацієнтів із патологією підшлункової залози.

Метод виконання оперативного втручання визначали враховуючи та оцінюючи результати доопераційного обстеження, змін біохімічних показників плазми крові, наявної клініки у пацієнта, локалізації пухлини,

розмірів та характеру змін у тканині залози, наявності панкреатичної нориці, вираженої протокової гіпертензії, внутрішніх шлунково-кишкових кровотеч, спричинених патологією підшлункової залози, локалізації та відношенням пухлини до протокових та судинних структур. Основну групу дослідження щодо вибору методу оперативного втручання становили пацієнти із змінами білкового профілю плазми на доопераційному етапі, інтраопераційна множинна панч біопсія і застосування у них математичної моделі діагностики. Оперативні втручання виконували за стандартними протоколами. Радикальну панкреатодуоденальну резекцію виконували за стандартною методикою Whipple та пілорусзберігаючу резекцію у модифікації Traverso – Longmire. Всі операції у даних пацієнтів супроводжувалися стандартною лімфаденектомією за рекомендаціями International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)

2.8. Дотримання етичних норм дослідження.

При роботі з лабораторними тваринами дотримані нормативи Конвенції з біоетики Ради Європи 1997 року, Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (вересень 2001 року) та інших міжнародних угод і національного законодавства у цій галузі. Дослідження були погоджені комісією з біоетики Київського національного університету імені Тараса Шевченка, протокол №5 від 16.04.2018. Згідно з рішенням біоетичної комісії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (протокол №15 від 26.09.2021), проведені дослідження повністю відповідали етичним та морально-правовим вимогам діючих положень МОЗ України та Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини. На усі дослідження, а також забір, вивчення та аналіз надлишкового матеріалу, ми отримали згоду пролікованих нами пацієнтів

2.9. Методи статистичної обробки даних.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Вірогідність різниці між контрольними та дослідними вимірами оцінювали за t-критерієм Ст'юдента. Вірогідною вважали різницю між порівнювальними показниками при $p < 0,05$.

Зауважень до розділу немає.

Основні положення розділу 2 опубліковані в 2 х наукових роботах.

РОЗДІЛ 3 «Експериментальне моделювання хронічного панкреатиту та цукрового діабету, як предиктора розвитку раку підшлункової залози».

Складається з 2 підрозділів у яких наведені результати експериментального дослідження на 13 сторінках.

3.1. Дослідження біохімічних змін у тканинах підшлункової залози і печінки та в плазмі крові щурів із змодельованими патологіями підшлункової залози.

Експериментальне дослідження даної теми є надзвичайно актуальним, потребує комплексного підходу до застосування різноманітних методів для її вирішення.

Експериментально був створений хронічний панкреатит із багатовекторним вивченням матриксних металопротеїназ, вмісту ІЛ-6 та ФНПа, молекул середніх мас (МСМ).

Встановлено, що якісно-кількісний склад пептидних пулів є досить стабільним параметром, виявлені зміни свідчать про значні метаболічні порушення за ХП та активізацію катаболічних реакцій.

3.2. Порівняльна характеристика морфологічних змін паренхіми підшлункової залози тварин у експерименті.

Результати, одержані у ході проведеного дослідження, свідчать про високу активність протеолітичних процесів у віддалені терміни патогенезу хронічного панкреатиту, як окремо, так і за умов цукрового діабету 1 типу. Посилення протеолізу певною мірою пов'язано зі значним накопиченням у сироватці крові, печінці та підшлунковій залозі тварин матриксних

металопротеїназ. Надмірна активація останніх призводить до порушення стабільності якісного та кількісного складу пептидних пулів організму та може розглядатися як одна з першопричин формування синдрому ендогенної інтоксикації за умов хронічного панкреатиту.

Це дослідження є першим, у якому повідомлялося про зв'язок гістопатологічних особливостей підшлункової залози та змін пулу пептидів у щурячій моделі ХП та ХП у поєднанні з ЦД. Проте повний механізм, що лежить в основі та забезпечує цей зв'язок, залишається до кінця не розкритим.

Дослідження показало достовірне підвищення вмісту IL-6, TNF α та MMP-2, MMP-9 у сироватці крові, печінці та підшлунковій залозі тварин із ХП окремо та за умов ЦД. Виявлені виражені відмінності якісного та кількісного складу пептидних пулів у тварин з хронічним панкреатитом.

Результати дослідження дали можливість встановити зв'язок між гістопатологічними особливостями підшлункової залози та змінами у пулах пептидів в її тканині у щурів із експериментально змодельованим хронічним панкреатитом та хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом.

Роділ ілюстрований 9 рисунками

Основні положення розділу 3 опубліковані в 2х роботах.

Зауваження: стор 156-157 містить малюнки із описовою частиною менше 3 х рядків.

РОЗДІЛ 4. Протеоліз та його регуляція в організмі людини за патологій підшлункової залози.

Висвітлений на 40 сторінках, містить 4 підрозділи.

Багаторічні дослідження вказують на те, що ГП, РГП і ХП є різними етапами одного і того ж захворювання. Згідно гіпотези «сигнального» нападу ГП, запропонованої D. Whitcomb, розвиток панкреатиту зазвичай починається з первинної події – гострого прояву ГП внаслідок ураження підшлункової залози алкоголем, токсинами, гіперліпідемією, травмами та рядом інших факторів.

Ракові та стромальні клітини виділяють безліч медіаторів – цитокінів,

хемокінів, факторів росту – що сприяють прогресії пухлини, а також зумовлюють стійкість до протиракової терапії. У процесі формування пухлини строма стає найважливішим компонентом пухлинного мікрооточення, яке є унікальним середовищем, що адаптується до потреб пухлини, яка росте та дозволяє їй розвиватися і сприяє її злоякісності. Протеолітичні ферменти організму людини залучені у численні фізіологічні процеси і представлені щонайменш 580 протеазами, що належать до одного з п'яти каталітичних класів – метало-, серинові, цистеїнові, треонінові та аспарагінові протеази.

Зауваження: стор. 163-164 мають вигляд літературного огляду, рекомендовано перенести у огляд літератури.

4.1. Вміст тригерних компонентів системи протеолізу та цитокінів в організмі людини за патологій підшлункової залози.

Розділ написаний добре, подається повне обґрунтування вибору методик обстежень. Отримані нами дані узгоджуються з результатами, наведеними іншими дослідниками. Так, за наявною інформацією, ключовими цитокінами, які спостерігаються в сироватці крові та підшлунковій залозі під час ГП та ХП, є інтерлейкіни IL-1 β , IL-6, IL-8, а також фактор некрозу пухлини (TNF- α), причому їхні сироваткові рівні корелюють із тяжкістю захворювання.

4.2. Протеолітична активність в крові та підшлунковій залозі за умов хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози.

Підрозділ написаний добре, має логічне заключення: дослідження зразків плазми крові показало зростання всіх досліджуваних протеолітичних активностей більш ніж у 2 ($P < 0,05$) рази при ХП та більш ніж у 3 ($P < 0,05$) рази при РПЗ за рахунок зростання активності ММР.

4.3. Особливості прояву протеолітичної активності матриксних металопротеїназ за патологій підшлункової залози

Пептидний і білковий профіль кожної тканини є досить специфічним, як по відношенню до різноманіття сполук, так і щодо їх індивідуального молекулярного складу. Це пов'язано із сукупністю тканиноспецифічних функцій, синтезувальним потенціалом та різноманіттям протеолітичних

ферментів, їх регуляторів і складом субстратних білків. Результати цих досліджень чітко показали, що рівні MMP7 підвищені у хворих на РПЗ, тому MMP7 можна розглядати як важливий регулятор пухлиноутворення в ПЗ.

4.4. Особливості прояву протеолітичної активності трипсиноподібних серинових протеаз за патологій підшлункової залози.

Розділ написаний добре, вибрані методики обстеження повністю відповідають поставленим задачам. Заслуговує на увагу резюме проведених досліджень із власними заключеннями і порівняння із світовими досягненнями.

Основні положення розділу 4 опубліковані в 3х роботах.

РОЗДІЛ 5 Застосування математичної моделі діагностики та лікування пацієнтів при патології підшлункової залози.

Висвітлений на 31 сторінці, включає 5 підрозділів.

5.1 Ознаки збільшення вірогідності розвитку патології.

5.2 Математична модель діагностики на основі бінарної класифікації.

5.3 Формування набору статистичних даних пацієнтів з коректно поставленим діагнозом.

5.4 Якість класифікаторів та побудова об'єднаного класифікатора.

5.5 Тестування бустинг-класифікатора та остаточна якість діагностики на основі розробленої моделі.

Розпрацьована математична модель діагностики злоякісної патології підшлункової залози на основі наявної групи реальних статистичних даних у формі симптомів типу присутності (наявності) з точністю до 96% у найгірших випадках. Використання дало змогу провести ранню діагностику на доклінічному етапі та на ранній стадії захворювання, оптимізувати вибір об'єму оперативного втручання при ускладнених формах ХП у пацієнтів із високим ризиком розвитку РПЗ.

Основні положення розділу 5 опубліковані в 1 роботі.

Зауважень не має.

РОЗДІЛ 6 Хірургічне лікування пацієнтів: покази до оперативного втручання та шляхи їх виконання.

Складає 58 сторінок, має 4 підрозділи.

Автор зазначає, що успіх хірургічного лікування пацієнтів із важкою та занедбаною патологією ПЗ, визначається комплексом діагностичних та лікувальних заходів, які необхідно проводити для зменшення ризику розвитку післяопераційних ускладнень та післяопераційної летальності. У ранньому післяопераційному періоді, дотримувся принципів ERAS, а також Fast-track surgery, що забезпечувало ранню активізацію у післяопераційному періоді та сприяло скороченню ліжко-дня.

6.1. Операції при різних типах нориць підшлункової залози.

Дисертантом впродовж останніх 8 років було прооперовано 388 пацієнтів з приводу ускладнених форм ХП, а також РПЗ. У 59 пацієнтів (15,2%) виявлені зовнішні та внутрішні ПН, які згідно ISPGS визначали, як наявність в дренажній рідині амілази, рівень якої у 3 рази перевищує верхню межу норми у плазмі крові через три доби після операції. Дана ретельна характеристика причин виникнення нориць. Комплекс лікувальних заходів включав консервативну терапію з наступним, по показах, оперативним лікуванням. Необхідно відмітити запропоноване та запатентоване оперативне втручання – секторальна резекція ПЗ із збереженням лівого анатомічного сегменту [№120597 від 18.07.2023], для попередження наростання подальшої панкреатичної недостатності, яке було застосовано у 5 пацієнтів із позитивними клінічними результатами.

Зауваження: стор 248, зображення має підпис із менше ніж 3 лінійки інформації.

6.2. Операції при внутрішньоочеревинних та зовнішніх кровотечах.

Автором у 18 пацієнтів виконані операції при внутрішньоочеревинних та зовнішніх кровотечах. Проведений аналіз причин виникнення. Заслуговує на увагу використання сучасних ендоваскулярних методик зупинки кровотечі.

Зауваження: стор. 254, 256, 263 – малюнки мають менше 3х рядків інформації.

6.3. Операції при кістах, псевдокістах та інших рідинних утвореннях підшлункової залози.

Автором були проведені обстеження і оперативні лікування у 68 пацієнтів (17,52%) із рідинними утвореннями ПЗ різної локалізації. Вперше, з метою діагностики нориць запроваджена інтраопераційна пункційна панкреатівірсунгографія, яка дозволяє диференціювати тип змін протокової системи підшлункової залози, рівень обструкції, наявність конкрементів у просвіті, а також диференціювати вірогідність сполучення кістозних утворень ПЗ із протоковою системою у хворих із ускладненим ХП. На основі обстежень були належні оперативні втручання - повздожня панкреатоцистоеюностомія виконана у 60% пацієнтів, операція Фрея у 30% пацієнтів із позитивними клінічними результатами.

6.4. Операції при хронічному панкреатиті з високим ризиком раку підшлункової залози після впровадження запропонованих вдосконалених методик до- та інтраопераційної діагностики.

Найбільшу увагу заслуговують обстеження 55 (14,2 %) пацієнтів, із сумнівним діагнозом, яким виконувався комплекс лабораторних обстежень, біохімічних показників сироватки крові, вміст онкомаркера СА 19-9 (Carbohydrate Antigen 19-9), раковомембріонального антигену (РЕА), фекальної еластази-1, дослідження матриксних металопротеїназ та тканинного інгібітора металопротеїназ у плазмі. Безпосередньо, під час оперативного втручання, виконували інтраопераційну множинну полі-панч біопсію та зішкріб з Вірсунгового протока з експрес (інтраопераційною) діагностикою (вдосконалений новий унікальний метод підтверджений свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір), та, відповідно від отриманого результату, визначали подальшу тактику оперативного втручання. На основі доопераційного обстеження і інтраопераційної інформації проведені оперативні втручання - операція Фрея у 6 пацієнтів (28,6%), у 8 пацієнтів

(38%) операцію Пестова-Джилпсі, у 2 пацієнтів (9,5%) операцію Whipple (панкреатодуоденектомію), у 4 пацієнтів (19%) лівобічну резекцію ПЗ із анастомозом кінець ПЗ у бік кишки.

Про високу ефективність розробленого методу хірургічної корекції вказує регуляція клініко-лабораторних показників, позитивна клінічна симптоматика у післяопераційному періоді.

Основні положення розділу 6 опубліковані в 11 роботах.

Зауваження. Зауважень до розділу не має.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження».

Викладений на 18 сторінках. Підсумовує проведені дослідження. Дисертант проаналізував отримані результати, обговорив їх на сучасному науковому рівні, порівняв отримані результати із літературними даними. Послідовність викладення матеріалу дозволяє акцентувати увагу на наукових і практичних досягненнях автора.

Висновки, їх 11, аналізують результати проведених досліджень у відповідності до поставлених задач дослідження, викладені конкретно, обґрунтовано.

Дисертаційна робота містить новий підхід до розв'язання наукової проблеми діагностики та хірургічного лікування пацієнтів із РПЗ, а також пацієнтів із ускладненими формами ХП з високим ризиком розвитку РПЗ, який передбачає використання та впровадження запропонованого нами вдосконаленого діагностичного алгоритму до- та інтраопераційної діагностики, та вибору найоптимальнішого та радикальнішого методу хірургічного втручання.

Практичні рекомендації: 5.

Відомості щодо відсутності порушень академічної доброчесності.

У дисертаційній роботі Суходолі Сергія Анатолійовича не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер

виконання дисертантом наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та відображені у Списку використаних джерел.

Усі ідеї та положення, викладені у дисертаційній роботі, належать автору.

За актуальністю, обсягом проведених досліджень, новизною, обґрунтованістю висновків та рекомендацій, теоретичним і практичним значенням представлена дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки, однак, в процесі рецензування дисертації, виникли деякі зауваження.

Зауваження і рекомендації. Висновки об'ємні. Варто було акцентувати на найважливіших показниках дослідження або результатів лікування.

На думку експерта, висновки 8-9 майже однакові.

У висновках 3, 5, 11, де подаються порівняння є потреба встановити достовірність.

Незважаючи на недоліки, потрібно зазначити загальний високий рівень поданої дисертаційної роботи. Орфографічні та стилістичні помилки не знижують наукової цінності як проведеного дослідження, так і висновків, практичних рекомендацій.

В плані дискусії пропоную дисертанту надати пояснення з деяких питань:

1. Чи були обговорені алгоритми діагностики і лікування на мультидисциплінарній комісії?
2. Яка кількість пацієнтів пролікована за класифікацією TNM?
3. При ендоваскулярній емболізації, яку судину верифікували і емболізували?
4. Яка кількість пацієнтів із хронічним панкреатитом мала ендокринну недостатність?
5. Які ускладнення ви спостерігали у ранньому післяопераційному періоді?

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

Дисертаційна робота Суходолі Сергія Анатолійовича на тему: «Діагностика та хірургічне лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту, з високим ризиком розвитку раку підшлункової залози (Клініко-експериментальне дослідження)», на здобуття ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 14.01.03 – хірургія, є самостійною завершеною науковою працею, у якій отримані нові науково обґрунтовані результати, які у сукупності вирішують актуальну наукову задачу хірургії – удосконалення сучасних підходів та підвищення ефективності діагностики та хірургічного лікування пацієнтів із РПЗ та пацієнтів з ускладненими формами ХП з високим ризиком розвитку РПЗ за рахунок впровадження нових та вдосконалених методів до та інтраопераційної діагностики та оперативного лікування.

Дисертант має достатню кількість публікацій, які у повній мірі відображають усі положення і рекомендації проведеного дослідження.

Дисертаційна робота оформлена у відповідності до вимог, результати досліджень обґрунтовані і їх достовірність не викликає сумнівів. У роботі зустрічаються поодинокі друкарські описки які не мають принципового значення, зауваження не зменшують теоретичного та практичного значення роботи, мають рекомендаційний характер і не впливають на результати досліджень.

ВИСНОВОК.

Дисертаційна робота Суходолі Сергія Анатолійовича на тему: «Діагностика та хірургічне лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту, з високим ризиком розвитку раку підшлункової залози (Клініко-експериментальне дослідження)», виконана на сучасному методологічному рівні і за актуальністю теми, обсягом виконаного дослідження та отриманих результатів, достовірністю теми, об'ємом виконаного дослідження та

отриманих результатів, достовірністю висновків та положень, науковою новизною, науково-практичним та теоретичним значенням цілком відповідає вимогам наказу МОН України, від 17 листопада 2021 р. №1197 п. 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №1197 від 17 листопада 2021 р. (зі змінами, внесеними згідно Постановами КМУ № 502 від 19.05.2023; № 507 від 03.05.2024), та вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 –хірургія (22 «Охорона здоров'я»), а її автор, Суходоля Сергій Анатолійович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри хірургічних

хвороб ІФНМУ, доктор медичних наук,

професор

Олександр ПИПТЮК



Згідно надійшов до спец. ради
Д 05.600.03 ІФНМУ ім. М.І. Пирогова
11.07.2025р.

Рч. секретар спец. ради М.Мікарук-
Яковська

