

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента про дисертаційну роботу Ляховченко Наталії  
Анатоліївни «Клініко-метаболичні паралелі прогнозування хронічного  
панкреатиту з метаболичним синдромом», подану в спеціалізовану вчену  
раду Д.05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті  
ім. М. І. Пирогова МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія**

### **Актуальність обраної теми дисертації**

Хронічний панкреатит займає одне з основних місць у патології органів травлення. Значне поширення захворювання визначається важливою функцією підшлункової залози в організації процесів травлення. Зовнішньосекреторна функція підшлункової залози залучає до патологічного процесу також і внутрішньосекреторну, що викликає інсулінорезистентність і цукровий діабет, які є незмінними супутниками метаболичного синдрому (МС).

Поширення МС у популяції може досягати 20%. Метаболичний синдром діагностується у 64% хворих з артеріальною гіпертензією, у 90% пацієнтів з порушенням толерантності до вуглеводів або діабету 2 типу, у 60% хворих з ожирінням та у 42% хворих, що страждають стенокардією напруги або перенесли інфаркт міокарда. Кількість пацієнтів, у яких зустрічається підвищена маса тіла набуває в даний час загрозливих масштабів, ВООЗ визначає ожиріння як неінфекційну пандемію 20 століття. За даними цієї організації, надлишкову масу тіла мають до 30% населення земної кулі, тобто близько 1,7 млрд. Клінічні прояви порушення внутрішньосекреторної функції підшлункової залози належать до числа відносно пізніх симптомів хронічного панкреатиту. У більшій частини пацієнтів симптоми цих порушень затушовуються іншими, більш яскравими проявами панкреатиту та можуть бути виявлені лише при лабораторному дослідженні. Крім того, у досить значній кількості випадків при панкреатиті розвиваються симптоми цукрового діабету, рідше - гіпоглікемії.

Розвиток цукрового діабету більш характерний для тих форм хронічного панкреатиту, яким властива наявність найбільш грубих змін паренхіми підшлункової залози. Частота інсулярної недостатності, включаючи випадки без симптомного діабету, але з порушенням толерантності до глюкози, у хворих некалькульозним панкреатитом сягає 50 %, в тому числі у 30% розвивається цукровий діабет. При калькульозному панкреатиті ці цифри сягають відповідно 90 і 61 %.

Незважаючи на очевидні досягнення в медицині, хірургічне лікування при хронічному панкреатиті залишається основним. Найбільш частими хірургічними втручаннями на підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті в даний час є резекції різних за обсягом і локалізації ділянок залози та операції

внутрішнього дренивання. Для довгострокової оцінки якості життя прооперованих хворих велике значення має стан екзо- і ендокринної функції другої частини підшлункової залози.

При хронічному панкреатиті недостатність ендокринної функції клінічно проявляється у маніфестації метаболічних порушень. Складність їх виявлення полягає в тому, що практично неможливо виділити недостатність вироблення або функціонування одного гормону, оскільки завжди при захворюванні розвивається дисгормоноз. Як відомо, порушення вуглеводного обміну при хронічному панкреатиті розвиваються внаслідок втягнення в запальний процес усіх структур острівців Лангерганса і відповідно одночасного зменшення концентрації інсуліну і глюкагона.

Перебіг хронічного панкреатиту, за різними даними, від 25 до 80 % випадків супроводжується розвитком синдрому позапечінкової портальної гіпертензії (СВПГ). Це в свою чергу призводить до депорталізації кровотоку підшлункової залози.

Фармако-економічні розрахунки показують, що річна вартість лікування хворих з надмірною масою тіла або ожирінням на 25% -44% вище, ніж лікування хворих з нормальною вагою, що визначає соціальну значимість будь-яких досліджень, що стосуються метаболічного синдрому.

Відсутність даних про вплив співвідношення морфологічних структур, в тому числі і ендокринних, а також розвитку СВПГ при хронічному панкреатиті на розвиток порушень вуглеводного обміну у доопераційному, ранньому і віддаленому післяопераційному періоді визначило актуальність нашого дослідження.

Незважаючи на значні досягнення у вивченні ізольованого патогенезу як ХП, так і МС, а також інсулінорезистентності, в даній поєднаній патології залишається багато білих плям. Також залишається мало вивченим ХП, асоційований з метаболічним синдромом, що є важливим для проведення патогенетично обґрунтованого лікування.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами і темами.**

Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри № 0117U000437 Розробка та удосконалення нових технологій у лікуванні хірургічних хворих із шлунково-кишковими кровотечами. Здобувачем проведено аналіз сучасної літератури за темою роботи, проведено відбір та обстеження тематичних хворих.

**Наукова новизна одержаних результатів** полягає в тому, що здобувачем вперше:

Представлено морфологічне підтвердження взаємозв'язку змін в острівковому апараті підшлункової залози та вуглеводного обміну при хронічному панкреатиті з метаболічним синдромом. Встановлено, що основне функціональне навантаження несуть острівки паренхіматозного типу. При цьому відсутність впливу інших видів острівків на рівень глікемії не дозволяє

вважати інсулін-продукуючу функцію новоутворених і склерозованих острівків функціонально значимою.

Встановлено кількісний критерій тяжкості морфологічних змін при хронічному панкреатиті. Показник ацинарно-стромального співвідношення є об'єктивним кількісним критерієм морфологічних змін при хронічному панкреатиті. Цей показник в наших спостереженнях склав 3,1 (0,2-11,4). Чим нижче ацинарно-стромальне співвідношення, тим більш виразні морфологічні ознаки хронічного панкреатиту.

Виявлено вплив порушень порталльної гемодинаміки при хронічному панкреатиті з метаболічним синдромом на вуглеводний обмін. Розвиток СВПГ при хронічному панкреатиті супроводжується розвитком спонтанної депорталізації кровотоку та зниженням рівня глікемії. Панкреатогенний цукровий діабет при відсутності спонтанної депорталізації кровотоку розвивається у хворих з некістозними формами панкреатиту при збільшенні хвоста ПЗ від 3 см і більше.

Встановлено, що недостатність ендокринної функції, яка маніфестувала в ранньому післяопераційному періоді високим рівнем глікемії, супроводжується розвитком стійких глікемічних порушень у віддалені терміни.

## **Теоретичне значення результатів дослідження.**

Результати дослідження є важливими для медичної науки, хірургії, оскільки отримані в ході проведення клінічного дослідження нові наукові знання розкривають нові можливості для широкого застосування діагностики та лікування хворих на хронічний панкреатит з метаболічним синдромом.

## **Практичне значення отриманих результатів**

Практичне значення отриманих результатів в дисертаційній роботі не викликає жодних сумнівів.

Велике практичне значення мають виявлені закономірності розвитку порушень вуглеводного обміну в ранньому післяопераційному періоді дозволили встановити критерії прогнозу розвитку порушень вуглеводного обміну у віддалений післяопераційний період. Високий рівень глікемії, встановлений в ранньому післяопераційному періоді, супроводжується розвитком стійких порушень вуглеводного обміну у віддалені терміни після операції.

Виявлені морфологічні критерії дозволяють прогнозувати розвиток порушень вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит з метаболічними синдромом. Зниження значення ацинарно-стромального співвідношення (3,1 (0,2-11,4)) супроводжується зниженням відносної площі островців паренхіматозного типу, що призводить до розвитку порушень вуглеводного обміну різного ступеня тяжкості.

## **Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Для досягнення мети автором проведено багатопланове дослідження по вивченню результату лікування хворих на ХП і МС шляхом дослідження механізмів розвитку порушень обміну та прогнозування перебігу післяопераційного періоду.

В основу клінічного дослідження покладено аналіз результатів лікування 96 хворих, що стало основою дослідження. Слід відмітити патогенетично обумовлений підхід до вибору методик дослідження-використані сучасні клінічні, морфологічні та інструментальні методи обстеження.

Положення, висновки і рекомендації вкінці кожного розділу власних досліджень дисертації логічно сформульовані та обґрунтовані з великим ступенем вірогідності та є продуктом глибокого статистичного аналізу із застосуванням сучасного програмного забезпечення.

## **Оцінка змісту роботи та зауваження щодо оформлення**

Дисертація викладена українською мовою на 161 сторінках і складається з анотацій, вступу, шести розділів, висновків, аналізу та узагальнення результатів дослідження, списку використаних джерел та додатків. Основний текст містить 26 таблиць та 66 рисунків. Список цитованої літератури включає 171 джерело (з них 108 латиницею).

Розділ 1. Аналіз сучасного стану проблеми хірургічного лікування пацієнтів з захворюваннями підшлункової залози (огляд літератури), викладений на 20 сторінці і складається з розгляду питань етіології, епідеміології, методів лікування хворих з захворюванням підшлункової залози, вивчення механізмів порушень вуглеводного обміну, а також зміну портального кровотоку при хронічному панкреатиті, впливу портальної гіпертензії на зміну вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит з метаболічним синдромом. Інформація першого розділу актуальна, сучасна, викладена структуровано і доступна для сприйняття.

Розділ 2. Матеріали та методи. В основу клінічної частини дослідження було покладено аналіз результатів діагностики, лікування та спостереження за 96 хворими. Хворі були розподілені на дві групи. Серед пацієнтів 1 групи була однакова кількість чоловіків і жінок, у другій групі відзначалося деяке домінування «сильної» статі - 31 (64,58%), без статистично значимої різниці  $p=0,22$

В розділі автор детально наводить критерії включення, не включення та виключення хворих з дослідження, представляє дизайн дослідження та етапи його проведення. Розподіл хворих в групи визначався періодом

дослідження та був обумовлений характером проведеного оперативного втручання, що проводилось в кожного окремо взятого хворого. В даному розділі автор наводить детальну порівняльну характеристику хворих за такими показниками як вік, стать, що відображає у вигляді таблиць та стовпчикових діаграм. Матеріал легко читається та сприймається. Статистична обробка даних дозволила автору прийти до заключення, що групи є репрезентативними за вище наведеними ознаками, що дозволило проводити в подальшому між ними порівняльний аналіз результатів лікування.

Автор детально описує методи обстеження хворих. Наведено характеристику методів статистичної обробки та представлення даних.

Для виконання даної роботи було використано всі сучасні та необхідні методи дослідження, які підходять для вирішення поставлених задач, а кількість хворих та наявність двох груп порівняння дозволяють стверджувати, що методологія побудови дизайну дослідження правильна.

Розділі 3 «Особливості функціонування органів гепатопанкреатобіліарної зони у хворих на хронічний панкреатит та ХП з МС» наведено результати, які включають чотири підрозділи. Завданням першого підрозділу було визначення особливості ліпідних порушень у хворих з МС і ХП. Встановлено, що отримані дані свідчать, на нашу думку, про необхідність більш ретельного обстеження вуглеводного обміну, зокрема, включення в діагностику визначення С пептиду у хворих з підозрою на МС. При виявленні порушень необхідно завчасне проведення профілактичних, лікувальних і дієтичних заходів, які запобігли б порушення ліпідного спектра і розвиток важких ускладнень, таких як ЦД, інфаркт, інсульт. За результатами другого, а саме функціональні зміни печінки у хворих на ХП з МС було встановлено, що для хворих на ХП з МС у порівнянні з його ізольованим від МС варіантом, характерне ураження печінки за типом жирового гепатозу, що призводить до розвитку якісно нового симптомокомплексу, який вимагає нових підходів до діагностики та лікування панкреатобіліарного комплексу. Метою третього та четвертого підрозділу, були покладені в основу вирішенню питань функціональних змін ПЗ у хворих з метаболічним синдромом і хронічним панкреатитом, і ендоскопічних змін у хворих на ХП з МС.

Розділ ілюстрований значною кількістю оригінальних рисунків. Автор вдало вирішує питання представлення значної кількості цифрових даних ендоскопічного дослідження, що легко сприймаються та аналізуються.

Дослідження добре продумане, висновки кожного з розділів логічно випливають з отриманих результатів, від першого до четвертого підрозділу простежується єдність думки.

В розділі 4 «Структурно-морфологічні зміни ПЗ у хворих на ХП і ХП з МС» автор описує перший закономірності порушень вуглеводного обміну, пов'язаних із змінами структури підшлункової залози при хронічному панкреатиті, оціненої при морфологічному дослідженні. Було встановлено, що виходячи з отриманих результатів, можна стверджувати, що основне

функціональне навантаження несуть збережені (паренхіматозні) острівці. При цьому відсутність впливу інших видів острівців на рівень глікемії не дозволяє вважати інсулін-продукуючу функцію новоутворених і склерозованих острівців функціонально значущою.

Автор проводить аналіз обсягу хірургічного лікування в залежності від морфологічних змін у підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті. Отримані дані дозволяють нам зробити висновок, що проксимальні та дистальні резекції виконувалися при менших морфологічних змінах, ніж дренажальні операції. Знайдена закономірність дозволяє вважати недоцільним порівняння віддалених результатів резекційних і дренажних хірургічних втручань, так як доведені початкові відмінності в тяжкості морфологічних змін.

Виявлена залежність підтверджує отримані результати про маніфестацію порушень ендокринної функції ПЗ, пов'язаних з вираженістю структурних порушень і об'ємом хірургічного втручання у першу добу післяопераційного періоду, що дозволяє прогнозувати розвиток стійких глікемічних порушень у віддалені терміни. Критерієм прогнозу розвитку стійких порушень вуглеводного обміну у хворих хронічним панкреатитом з МС у віддаленому післяопераційному періоді є підвищення рівня глюкози капілярної крові понад 7,8 ммоль/л.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» повністю резюмує результати проведеного дослідження. В розділі сконцентровані основні, найбільш важливі положення дисертації,

Висновки є логічним завершенням даної роботи, відповідають поставленим задачам дослідження, базуються на аналізі отриманих результатів. Принципових зауважень до роботи не маю-автором проведена велика багатопланова робота.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

За матеріалами дисертації опубліковано 15 - наукових праць, серед яких 6 статей в наукових фахових виданнях рекомендованих МОН України, з яких статті в іноземних фахових виданнях, 9 – тез доповідей у матеріалах конгресів, з'їздів і науково-практичних конференцій.

Автореферат дисертації за структурою та змістом цілком відповідає текстові дисертації.

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці**

Отже, запропоновані автором методики потрібно рекомендувати до широкого використання в практиці охорони здоров'я та впроваджувати в практичну діяльність державних закладів охорони здоров'я України.

**Спеціальність, якій відповідає дисертація.** Дисертаційне дослідження Ляховченко Наталії Анатоліївни «Клініко-метаболичні паралелі прогнозування хронічного панкреатиту з метаболичним синдромом» відповідає спеціальності 14.01.03 «Хірургія».

**Відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук.**

Дисертаційна робота Ляховченко Наталії Анатоліївни «Клініко-метаболичні паралелі прогнозування хронічного панкреатиту з метаболичним синдромом» виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Іщейкін Костянтин Євгенович є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу - покращення прогнозування та перебігу хворих з хронічним панкреатитом із метаболичним синдромом в післяопераційному періоді і є суттєвими для хірургічної науки та практики.

Дисертаційна робота Ляховченко Наталії Анатоліївни за актуальністю проблеми що вивчається, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам пункту 11 « Порядку присудження наукових ступенів» Постанова Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р.), а її автор заслуговує присудження його наукового ступеня кандидата медичних наук з спеціальністю 14.01.03 «Хірургія».

Офіційні опонент,  
завідувач кафедри хірургії № 1  
Буковинського державного  
медичного університету  
МОЗ України  
доктор медичних наук, професор

Полянський І. Ю.