

## ВІДГУК

**офіційного опонента** - завідувача кафедри хіургії ФПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,  
доктора медичних наук, професора  
**Дзюбановського Ігоря Яковича**  
на дисертаційну роботу Терлецького Олега Мироговича  
«Діагностика і вибір методу мініінвазивного лікування малосимптомного холедохолітіазу у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом»,  
що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»,  
у створену для разового захисту спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.015 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

### **Актуальність теми.**

Незважаючи на зростання частоти захворювань на жовчнокам'яну хворобу, яка ускладнена холедохолітіазом, диференційна діагностика цієї патології є тяжкою, що зумовлено складністю анатомо-фізіологічних відносин органів гепатопанкреатобіліарної зони (Огородник П.В. і співав. 2012).

Основними інструментальними методами діагностики причин непрохідності жовчних проток непухлинного походження є ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія, ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія (ЕРПХГ), діагностична ендоскопічна папілотомія (ЕПСТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) та магнітно-резонансна панкреатохолангіографія (МРПХГ), трансдуоденальна холедохоскопія, фістулохолангіографія.

За механізмом виникнення розрізняють холедохолітіаз первинний і вторинний. При первинному холедохолітіазі камені утворюються безпосередньо в жовчних шляхах в результаті впливу ряду патогенетичних факторів (порушення пасажу жовчі, підвищення її літогенності, інфікування і ін.). Вторинний холедохолітіаз виникає за рахунок міграції конкрементів з

жовчного міхура в жовчні протоки. Залежно від кількості конкрементів виділяють одиничний і множинний холедохолітіаз. За локалізацією каменів - поза- і внутрішньопечінкові форми захворювання.

У 25% спостережень при збереженні прохідності жовчних проток холедохолітіаз протікає безсимптомно. Згідно класифікації МКХ-10 виділяють рубрику К 80.4 – камені жовчної протоки з холециститом, що вказує на актуальність вибраної тематики згідно шифру спеціальності.

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

Дисертаційне дослідження виконано у відповідності до планової НДР кафедри хірургії №1 Львівського національного медичного університету ім. Д.Галицького "Обґрунтування діагностичної та хіургічної тактики із застосуванням сучасних технологій у пацієнтів із хіургічною патологією органів черевної порожнини, ендокринної системи, гнійно-септичними захворюваннями м'яких тканин з метою покращення безпосередніх та віддалених результатів лікування та прогнозування і попередження розвитку ускладнень" (номер державної реєстрації 011511000048). Автор є співвиконавцем дослідження.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота являє собою завершене наукове дослідження, в якому міститься цілісний підхід до вирішення складного завдання, зокрема, покращення результатів діагностики та лікування хворих з малосимптомним холедохолітіазом при гострому калькульозному холециститі шляхом удосконалення діагностичної програми ранньої діагностики та способу мініінвазивного лікування.

Методологічний підхід, який обрано при виконанні роботи з розподілом всього контингенту обстежених на окремі групи у відповідності до цільових настанов роботи та конкретно сформульованих завдань дисертації, слід вважати правильним та оптимальним для розв'язання

сформульованої мети і завдань дослідження. В ньому чітко прослідовуються логічно-послідовні і ідеологічно підпорядковані один одному етапи роботи.

Методичний аспект дисертаційної роботи також заслуговує на позитивний наголос. Так, у дослідженні, окрім загальноприйнятих клінічних, лабораторних, інструментальних методик обстеження застосовані спеціальні методи – мікроскопія жовчі, визначення рівнів експресії мікроРНК-122 та мікроРНК-21. Подібний підхід надав можливість автору отримати результати, що достовірно віддзеркалюють зміст наукового дослідження. Достатній за кількісними і якісними характеристиками клінічний матеріал, сучасний методичний підхід з використанням адекватних і достовірних методик обстеження, опрацювання одержаних результатів комплексом математичних інструментів варіаційної статистики – все це складає підґрунтя високої вірогідності, положень, заключень, трактувань і висновків дисертаційного дослідження, які не викликають жодних сумнівів.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Ціла низка положень та заключень дисертаційного дослідження містить безсумнівну новизну. Це стосується, перш за все, наукових даних, щодо особливостей перебігу та діагностики малосимптомного холедохолітіазу на фоні гострого холециститу.

Науково обґрунтований підхід до етапності виконання інструментального дослідження, порівняння їх можливостей у діагностиці дрібних конкретів спільної жовчної протоки.

На підставі аналізу результатів науково встановлено роль та значення рівнів експресії молекул мікроРНК-122 та мікроРНК-21 в сироватці крові та жовчі у хворих порушенням прохідності позапечінкових жовчних шляхів на фоні гострого холециститу. Доведено кореляцію рівнів експресії молекул мікроРНК-122 та мікроРНК-21 в сироватці крові з високими рівнями їх в жовчі.

## **Практичне значення одержаних результатів.**

Результати проведених досліджень мають беззаперечне значення і у практично-прикладному контексті. Так, запропоновані спосіб діагностики малосимптомного холедохолітіазу із гострим калькульозним холециститом за показниками рівнів експресії молекул мікроРНК-122 та мікроРНК-21 (патент України на корисну модель № 144340).

За розрацьованою моделлю з використанням п'яти предикторів із достовірно визначених методом логістичної регресії прогнозують у пацієнта малосимптомний холедохолітіаз (патент України на корисну модель № 134424).

Результати дослідження втілені в роботу хірургічних відділень лікувальних закладів Київської, Волинської, Івано-Франківської та Львівської областей, що підтверджено відповідними актами.

## **Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.**

Основні положення дисертації висвітлені у 15 наукових працях, з яких 5 статей в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – у періодичних наукових виданнях держави, що входить до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу. 6 публікацій - у матеріалах конгресів та конференцій та 2 патентів України на корисну модель. В опублікованих працях повністю викладені результати наукового дослідження, висновки і рекомендації.

## **Оцінка структури, змісту та форми дисертації.**

За своєю структурою і змістом дисертаційне дослідження в повній мірі відповідає вимогам МОН України. Порушень академічної добросердності у роботі не виявлено. Дисертація викладена на 197 сторінках комп'ютерного набору і побудована за загальноприйнятою структурою. Складається зі вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 25 таблицями та 34 рисунками. Список

літератури включає 279 бібліографічних джерел (77 - кирилицею, 202 - латиницею).

У вступі достатньо обґрунтовано підкреслено актуальність обраної теми роботи. Автор чітко сформолював мету дослідження. П'ять завдань викладені логічно та послідовно, у повній мірі дають можливість реалізувати цільову настанову дослідження. Вступ містить всі складові, передбачені чинними вимогами.

Розділ 1 «Огляд літератури» структурований на три підрозділи. Так у підрозділі 1.1 проведений науковий пошук з проблеми гострого калькульозного холециститу ускладненого холедохолітіазом, проаналізовано аспекти діагностики та вибір методу лікування на сучасному етапі. Розглянуті погляди вітчизняних та іноземних дослідників на етіологію, патогенез, клінічну симптоматику та перебіг ГКХ.

Підрозділ 1.2 присвячений проблемам малосимптомного холедохолітіазу в хірургії гострого калькульозного холециститу. Дано характеристика факторам ризику розвитку мікрохоледохолітіазу, що включають демографічні, генетичні, дієтичні та медичні фактори. Okремо автор виділяє порушення моторики жовчного міхура, в тому числі після операцій на шлунково-кишковому тракті з дисрегуляцією скорочень міхура, сфінктерного апарату та проток. У підрозділі 1.3 представлені дані визначення мікро-РНК плазми та жовчі для диференційної діагностики обструктивних захворювань жовчних шляхів. Автор робить заключення, що в залежності від етіології ушкодження печінки можуть змінювати концентрації різних типів мікро-РНК, що має високі рівні специфічності та чутливості для певних захворювань.

В цілому, огляд літератури представлений в аналітичному ключі. Він повноцінно окреслює проблему і охоплює аналіз основних положень, які піддаються науковому дисертаційному вивченю.

Розділ 2 «Загальна характеристика пацієнтів з гострим калькульозним холециститом, ускладненим холедохолітіазом» присвячений загальній

характеристиці обстежених пацієнтів і методів дослідження. В підрозділі 2.1 представлено характеристику ретроспективної ( $n=164$ ) та проспективної ( $n=51$ ) груп. В даному підрозділі представлено розподіл за статтю, віком, термінами поступлення в стаціонар, тяжкістю стану, супровідною патологією, результатами загально-клінічних досліджень. У підрозділі 2.2 наведені особливості мікроскопічного та молекулярно-генетичного дослідження проспективної групи на ГКХ ускладнений малосимптомним холедохолітіазом. Розглянуті критерії включення, методика кількісного визначення мікро-РНК-122, мікро-РНК-21 способом ПЛР в сироватці крові та жовчі, а у контрольній групі лише в сироватці. Методики дослідження в стислом описано в підрозділі 2.3. Так, всі лабораторно-біохімічні методи слід вважати сучасними та адекватними для вирішення завдань дослідження: інструментальні (лапароскопія, ЕГДС), радіологічні (ультрасонографія, ретроградна панкреатохолангіографія, комп'ютерна та магніторезонансна томографія), мікроскопічні, молекулярно-генетичні.

Розділ 3 дисертації «Характеристика діагностичних критеріїв малосимптомного холедохолітіазу у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом» присвячений вивченню діагностичних можливостей ТУСГ, МРХПГ, ЕРХПГ та КТ в дослідженні холедохолітіазу у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом. Позитивно оцінено визначення мікро-РНК-122 та мікро-РНК-21 в сироватці крові та жовчі та мікроскопію жовчні в якості предикторів наявності малосимптомного холедохолітіазу.

У підрозділі 3.1 представлена показники інструментальних методів дослідження з врахуванням кількості хворих з істинно позитивними, хибно позитивними та хибно негативними результатами і ППЗ при використанні кожного інструментального методу дослідження окремо (ТУСГ, МРХПГ, ЕРХПГ, КТ). Результати проведеного дослідження показали, що МРХПГ серед неінвазивних методів є високоінформативним методом оцінки наявності в спільній жовчній протоці завдяки високій чутливості та специфічності порівняно з ТУСГ та КТ. Хоча ЕРХПГ має також високу

специфічність та чутливість проте є інвазивним та небезпечним для пацієнта дослідженням та пов'язаний з ймовірністю ускладнень.

У підрозділі 3.2 проведено визначення мікро-РНК в сироватці крові та жовчі, як маркери достовірної діагностики стадії та активності захворювання, прогнозу ймовірного перебігу та передбачуваних ускладнень. Це в свою чергу призводить до покращення результатів лікування зі зменшенням частоти побічних ефектів та витрат за рахунок виконання непотрібних тестів та трудомістких діагностичних маніпуляцій.

Підрозділ 3.3 «Мікроскопічне дослідження складу жовчі» отриманої при ЕРХПГ та 5-ти моментного фракційного зондування. У 96,1 % основної групи виявлено жовчні кристали. Здебільшого визначали комбінації кристалів холестерину моногідрату та кальцію білірубінату (73,1 %). Автор робить висновок, що наявність кристалів є маркером мікрохоледохолітіазу і відповідно жовч залишається схильною до каменеутворення.

В розділі 4 «Оцінка інформативності факторів виникнення малосимптомного холедохолітіазу» автором опрацьовано специфічні та чутливі маркери, які відображають ступінь ризику холелітіазу у безсимптомних пацієнтів та тих що підлягають операційному лікуванню.

Підрозділ 4.1 автор визначає ступінь інформативності факторів ризику малосимптомного холелітіазу у пацієнтів з ГКХ. Здобувач дав характеристику частоті клінічних симптомів. Стверджено, що відсутність такого симптуму, як жовтяниця не виключає можливість наявності конкрементів в жовчовивідних шляхах. З метою прогнозування мікрохоледохолітіазу у хворих на ГКХ було проаналізовано 47 клініко-лабораторних факторів. В результаті одно факторного аналізу, за допомогою методу логістичної регресії було визначено 5 факторів наявності МХЛ. Найбільшу точність, специфічність та чутливість мала модель, розрахована на діаметрі СЖП.

Підрозділ 4.2 присвячений визначення ступеню ризику виникнення малосимптомного МКХ. Автором розпрацьована багатофакторна модель

прогнозу наявності МКХ порівняно в одновимірним тестом з визначення діаметру СЖП. Винахід захищено патентом на корисну модель № 134424 від 10.05.2019 р. Дисертант заключає, що напрацьована модель при використанні кількісного визначення мікро-РНК-122 та мікро-РНК-21 в сироватці крові та жовчі має високу прогностичну значимість та може бути рекомендована до використання в клінічних протоколах, що застереже від необґрунтованого застосування додаткових інвазивних методів дослідження (МРХПГ, ЕРХПГ).

Розділ 5 «Лікування малосимптомного холедохолітіазу у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом» який безсумнівно є одним з центральних у роботі, містить дані стосовно лікувальної тактики при МКХ на фоні ГКХ.

Абсолютно виправдано спочатку піддаються аналізу результати хірургічного лікування на ретроспективному етапі дослідження. Оцінюються дані доопераційного обстеження, характер діагностичних знахідок. Матеріал повноцінно ілюстрований фотознімками ультрасонограм, МРХПГ та ЕРХПГ.

В подальшому наводяться результати дослідження з опрацювання диференційованої одноетапної та двохетапної лікувальної тактики з пріоритетним використанням малоінвазивних відео-ендоскопічних операційних втручань (83,2 %). Лише у 11% пацієнтів були виконані одноетапні відкриті операції з зовнішнім дренуванням СЖП та біліо-дигестивними анастомозами.

Розділи власних досліджень є насиченим достатньою кількістю рисунків, діаграм і таблиць, що дозволяє краще сприймати представлений матеріал.

Розділ 6 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» є завершальним. В ньому проведений кінцевий аналіз отриманих даних дослідження, з їх науково-теоретичним узагальненням та практично-прикладними висновками. Після ознайомлення з попереднім, достатньо об'ємним матеріалом, це дозволяє ще раз цілісно сприйняти ідею та основні положення дисертації. В цілому розділ заслуговує на позитивну оцінку і зауважень не містить.

Висновки сформульовано конкретно і повноцінно. Вони віддзеркалюють основний зміст результатів дослідження та відповідають завданням.

Наведений список літератури складений за алфавітом, коректно оформленний відповідно до бібліографічних вимог. Переважну більшість використаних джерел у списку складають наукові публікації вітчизняних і зарубіжних авторів, що опубліковані протягом останніх п'яти років. Опубліковані праці повністю відповідають змісту дисертації.

### **Зауваження та недоліки дисертації.**

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. В роботі зустрічаються окремі помилки комп'ютерного набору тексту, граматичні та стилістичні неточності. Проте зазначені зауваження не мають принципового характеру, а радше рекомендаційний характер. Хотілось би почути на захисті відповіді на наступні запитання.

1. Як впливає на лікувальну тактику ступінь прогнозу розвитку МКХ на фоні ГКХ?
2. Чи є технічна можливість впровадження Вашого методу діагностики МКХ на вторинному рівні надання медичної допомоги?
3. Як Ваше ставлення до одноетапного операційного втручання на СЖП при мікрохоледохолітіазі?

### **Висновок відповідності дисертації вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії.**

Дисертаційна робота Терлецького Олега Мироновича «Діагностика і вибір методу мінійнвазивного лікування малосимптомного холедохолітіазу у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом» виконана під керівництвом професора В.І. Коломійцева у Львівському національному медичному університеті імені Д. Галицького МОЗ України, є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, яка присвячена актуальній проблемі сучасної хіургії.

Дисертація за актуальністю теми, обсягом та рівнем досліджень, науково-методичним підходом, науковою новизною, практичною значимістю, висновками і практичними рекомендаціями повністю відповідає вимогам пункту 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167 дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 - «Медицина» з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії.

### **Офіційний опонент:**

Завідувач кафедри хірургії ФПО  
Тернопільського національного  
 медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,  
заслужений діяч науки та техніки України,  
доктор медичних наук, професор

Особистий підпис

заступник ректора з кадрових питань  
Тернопільського національного  
 медичного університету

