

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук,
доцента, в. о. професора кафедри хірургії стоматологічного факультету
державного вищого навчального закладу «Івано-Франківський
національний медичний університет» Сабадоша Ростислава Васильовича
на дисертаційну роботу Бліхарського Юрія Зіновійовича «Особливості
резекції та анастомозу тонкої кишки в умовах загального перитоніту»,
подану до спеціалізованої вченої ради К 61.051.08 на здобуття наукового
ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія**

1. Актуальність вибраної теми дисертації.

Не дивлячись на велику кількість робіт, присвячених удосконаленню тонкокишкового шва з метою профілактики неспроможності міжкишкових анастомозів в умовах перитоніту, на сьогодні не існує єдиної думки щодо оптимального способу його виконання. Зумовлено це тим, що частота неспроможності кишкових швів при різних формах перитоніту залишається високою, сягаючи після операцій на тонкій кишці до 8,7 %. Летальність при цьому є вкрай високою - до 70,0 %. Враховуючи все це, пошук оптимальних методів міжкишкового анастомозування триває. Разом з тим, в літературі мало уваги приділяється способу мобілізації тонкої кишки при її резекції, від якого, безсумнівно, суттєво залежить рівень майбутнього кровопостачання ділянки анастомозу. У зв'язку з цим, експериментально-клінічну дисертаційну роботу, присвячену вивченню шляхів профілактики неспроможності тонкокишкових анастомозів за рахунок покращення їх кровопостачання при мобілізації кишки, слід, безсумнівно, вважати актуальною.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота Бліхарського Юрія Зіновійовича виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри хірургії №1 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького «Поліорганна недостатність в абдомінальній та ендокринній хірургії» (державна реєстрація теми №0100U002266).

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

В експерименті на тваринах вперше доведено, що «аркадна» резекція тонкої кишки, запропонована автором, забезпечує краще кровопостачання ділянки кишкового анастомозу, ніж загальноприйнята методика її резекції, що

підтверджується посиленням новоутворенням судин, пришвидшеним дозріванням сполучної тканини, а також зменшенням проявів пошкодження та запалення в ділянці анастомозу.

Доповнені наукові знання про предиктори неспроможності міжкишкових анастомозів. Встановлено, що частота неспроможності тонкокишкових швів статистично значуще зростає у випадку наявності у пацієнтів: перитоніту з показником Мангеймського індексу II, III; важкого абдомінального сепсису; септичного шоку; гострої кишкової непрохідності, що триває більше шести годин від початку захворювання; тромбозу брижових судин.

Вперше продемонстровано, що доповнена автором схема лікування пацієнтів, котрим резековано тонку кишку в умовах перитоніту, основним моментом якої є застосування запропонованої автором «аркадної» резекції тонкої кишки, дає можливість зменшити в післяопераційному періоді тривалість проявів синдрому системної запальної відповіді та скоротити тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

Теоретичне значення результатів дисертаційного дослідження впливає з його наукової новизни і полягає у: 1) демонстрації найважливіших характеристик запропонованого автором «аркадного» способу формування міжкишкового анастомозу в експерименті; 2) встановленні чинників, асоційованих з неспроможністю тонкокишкових анастомозів, що дозволяє виділяти групу ризику пацієнтів; 3) доведенні факту можливості успішного застосування «аркадного» анастомозу в клінічних умовах; 4) обґрунтуванні об'єму лікувальних заходів у хворих, котрим резековано тонку кишку в умовах перитоніту.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Автором розроблені критерії надійності експериментального кишкового анастомозу, які включають визначення біологічної герметичності кишкової рани, вивчення динаміки концентрації гідроксипроліну ділянки міжкишкового з'єднання та оцінку патоморфологічних змін ділянки міжкишкового анастомозу при світловій і електронній мікроскопії, які дають можливість для всебічного порівняння різних методик анастомозування кишок. При цьому важливе практичне значення має також запропонована автором напівкількісна шкала для оцінки основних патоморфологічних процесів ділянки кишкової рани (пошкодження, запалення, ефективності мікроциркуляції, формування незрілої та зрілої сполучної тканини), яка розширює можливість статистичного аналізу отриманих результатів.

Автором розроблений та впроваджений у практику «аркадний» спосіб резекції тонкої кишки, що враховує особливості кровопостачання органа (патент України на корисну модель № 93453, від 25.09.2014 року).

Важливе практичне значення має задекларований автором алгоритм лікування пацієнтів, котрим необхідно виконати резекцію тонкої кишки в умовах перитоніту, який включає: а) передопераційну, ендоскопічну назо-дуоденальну інтубацію для кращої підготовки кишки до операційного втручання; б) резекцію тонкої кишки «аркадним» методом, використовуючи прецизійну техніку із захопленням підслизової основи та збільшенням протяжності шва від країв кишкової рани; в) профілактику венозних тромбозів та емболій з урахуванням дослідження біологічної герметичності кишкової рани; г) моніторинг внутрішньочеревного тиску в післяопераційному періоді з метою оптимізації тривалості дренивання та виявлення післяопераційних гнійно-септичних ускладнень.

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

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій визначається чітко поставленими і вирішеними завданнями, достатнім об'ємом експериментального (85 статевозрілих самців кролів породи шампань) і клінічного (117 пацієнтів, яким виконувалася резекція кишки) матеріалу, використанням сучасних клінічних, лабораторних та інструментальних методів досліджень (вивчення біологічної герметичності кишкової рани, мікробіологічні дослідження, світлова та електронна мікроскопія ділянки кишки з анастомозом і визначення концентрації гідроксипроліну в ділянці міжкишкового з'єднання у піддослідних тварин; розрахунок Мангеймського індексу перитоніту, оцінка синдрому системної запальної відповіді, фіброгастродуоденоскопія, відеолапароскопія і вимірювання внутрішньочеревного тиску у досліджуваних пацієнтів), а також ґрунтовним аналізом отриманих результатів та логічністю висновків. Обґрунтуванню положень дисертаційної праці сприяє також багатий ілюстративний матеріал.

Ступінь достовірності дисертаційних положень, висновків і рекомендацій визначається добре підбраною і застосованою високоякісною статистикою. Статистичні методи обробки інформації використані з програмного забезпечення «STATISTICA FOR WINDOWS 5.0» (Statsoft, USA), відповідно до рекомендацій ВАК України (Бюлетень ВАК України №6, 2010), та NCSS-PASS 2.0 (NCSS Software, 2000), і включали: визначення абсолютних і відносних частот подій, їх шансів, відношення шансів ризику певних подій, відносного ризику подій, середніх значень величин, їх медіан, мінімуму-максимуму, 95-відсоткових довірчих інтервалів, 25 і 75 центилів, міжквартильних інтервалів, вивчення нормальності розподілів значень величин (Shapiro-Wilk's W тест). Для порівняння різних груп між собою використані критерії: t Student, Mann-Whitney U, Ньюмена-Кейлса, Крускал-Уолліса, Fisher, χ^2 . Для багатофакторного аналізу з метою виявлення факторів, що впливають на недостатність кишкового анастомозу, застосовано покроковий дискримінантний аналіз.

В результаті, можна зробити висновок про високий ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

7. Оцінка змісту роботи, її завершеність, зауваження.

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень та їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій і переліку використаної літератури. Робота викладена на 146 сторінках машинопису, з яких 104 – це об'єм основної частини дисертації без врахування сторінок, повністю зайнятих ілюстраціями, що відповідає вимогам. Список використаних літературних джерел включає 205 робіт, з них 98 - кирилицею та 107 – латиницею.

Дисертація написана за традиційною схемою, літературною українською мовою, добре проілюстрована - містить 15 таблиць та 43 рисунки.

У вступі, який займає 6 сторінок, аргументована актуальність роботи (потреба у пошуку нових чи удосконаленні існуючих методів резекції тонкої кишки для профілактики неспроможності міжкишкових анастомозів в умовах перитоніту), сформульовані мета і завдання дослідження, узагальнені основні його результати, вказані наукова новизна та практичне значення роботи. Принципових зауважень до вступу немає.

Основна частина дисертації займає 111 сторінок, з яких 7 повністю зайняті рисунками або таблицями.

Огляд літератури читається легко, містить обґрунтований аналіз сучасних тематичних досліджень, висвітлює сучасний стан проблеми профілактики неспроможності кишкових анастомозів в умовах перитоніту. В огляді літератури автор подає всебічну інформацію про види кишкових анастомозів та способи їх виконання, аналізує перитоніт як основне ускладнення неспроможності кишкових анастомозів, представляє сучасні уявлення про чинники, які впливають на загоєння анастомозу. Ретельне вивчення літературних джерел дозволяє автору зробити висновок про те, що оптимальним є фізіологічний анастомоз тонкої кишки «кінець до кінця», сформований однорядним швом з захопленням підслизової основи. Разом з тим, автор демонструє, що на сьогоднішній день мало уваги приділяється забезпеченню оптимального кровопостачання міжкишкового з'єднання, що могло б суттєво покращити кінцеві результати лікування таких хворих. Останнє і визначило мету та завдання дослідження. Загалом огляд літератури займає 29 сторінок, що дещо забагато по відношенню до їх загальної кількості в основній частині дисертації.

Розділ «Матеріали і методи дослідження» займає 20 сторінок і представлений 3-ма підрозділами. У першому з них представлена характеристика піддослідних тварин, обґрунтована і наглядно фотоілюстрована запропонована автором «аркадна методика» формування кишкового анастомозу в експерименті, ретельно описані методи дослідження тварин, частина з яких модифіковані чи

розроблені самим автором (зокрема, визначення концентрації гідроксипроліну ділянки міжкишкового з'єднання, напівкількісна шкала оцінки ступеня вираженості основних патологічних процесів у ділянці міжкишкового анастомозу при світловій мікроскопії). У другому підрозділі подана клінічна характеристика хворих, описаний розподіл хворих на групи, подані методики обстеження і лікування пацієнтів різних груп. У третьому підрозділі описані методи статистичної обробки інформації, які чітко відповідають поставленим завданням. Серед зауважень: 1) враховуючи те, що в дослідження були включені пацієнти з різних клінік, для характеристики у них 2-ої фази коагуляційного гемостазу доцільніше було використати не протромбіновий час за Квіком, кожен набір для визначення якого має інші межі норми, а міжнародне нормалізоване відношення, норми якого однакові у всіх лабораторіях; 2) при описі методів статистичної обробки інформації не вказано обраний автором критичний рівень значущості результатів дослідження, хоча за ходом дисертації можна зробити висновок, що цей рівень прийнятий рівним 0,05.

У третьому розділі, викладеному на 25 сторінках, представлені власні експериментальні дослідження автора. На основі вивчення біологічної герметичності кишкової рани, концентрації гідроксипроліну міжкишкового з'єднання у тварин основної і контрольної груп та морфологічних досліджень кишкових анастомозів автором отримані незаперечні, статистично обґрунтовані дані щодо вищої ефективності запропонованої автором «аркадної» резекції тонкої кишки, порівняно з загальноприйнятою методикою. Отримані в цьому розділі результати вірогідно обґрунтували доцільність вивчення ефективності «аркадної» резекції кишки в клінічних умовах. Єдине зауваження до розділу: на рисунках 3.5 та 3.6 зображено морфологічні зрізи кишки тварин I групи, а у тексті сказано, що це тварини контрольної групи (тобто II або IV), що, очевидно, є механічною помилкою.

Четвертий розділ, що займає 19 сторінок, присвячений опису клінічних досліджень. В першому підрозділі цього розділу проведено аналіз причин недостатності кишкового анастомозу в умовах перитоніту. На основі проведеного монофакторного аналізу встановлено чинники, які є предикторами неспроможності кишкового анастомозу. При порівнянні ефективності власної методики резекції кишки з загальноприйнятими автор старався підібрати однорідні групи хворих. В результаті, вони значуще відрізнялися лише за одним предиктором неспроможності кишкового анастомозу: у основній групі значуще частіше спостерігалися хворі з кишковою непрохідністю тривалістю більше 6 годин. Однак, навіть ця єдина відмінність груп була нівельована використанням багатфакторного дискримінантного аналізу, де залежною змінною була неспроможність анастомозу. Цей аналіз дозволив оцінити вплив типу операції на наслідок (неспроможність анастомозу) незалежно від наявності інших чинників. Запропонований автором метод резекції тонкої кишки продемонстрував чітку тенденцію до меншої частоти виникнення неспроможності кишкового анастомозу в основній групі - 7,1 % проти 19,1-29,8 % при застосуванні загальноновизнаних

методів формування кишкового анастомозу ($p = 0,059$ при використанні двостороннього критерію Фішера, та $0,034$ при використанні одностороннього критерію Фішера). Щоправда, у даному випадку використання одностороннього критерію Фішера не зовсім оправдано (адже апріорі не бажано відкидати думку про те, що «аркадна» резекція кишки може дати гірші результати, ніж загальноприйняті методи її резекції, і розглядати лише варіанти ідентичних результатів або кращих результатів при «аркадній» резекції), однак підставою для його застосування стало незаперечне доведення автором вищої ефективності «аркадної» резекції тонкої кишки в експериментальних умовах.

Визначення автором предикторів неспроможності кишкового анастомозу дозволило йому виокремити з основної і контрольної груп пацієнтів підгрупи ризику, у яких спостерігався хоча б один з цих предикторів. Аналіз різних оперативних втручань у пацієнтів з підгруп ризику продемонстрував значуще швидше зникнення проявів синдрому системної запальної відповіді при виконанні запропонованої автором «аркадної» резекції кишки, а також частіше виписування таких пацієнтів на амбулаторне долікування до 12 доби після операції.

Тут слід зауважити, що консервативне лікування хворих проводилося з дотриманням протоколів МОЗ України для відповідної патології. Зокрема, автором застосовані назо-гастральна та назо-інтестинальна передопераційні декомпресії, післяопераційні регідратаційна терапія, корекція кислотно-лужного та водно-електролітного балансу, комбінована антибактеріальна терапія, парентеральне харчування, декомпресивно-превентивна назо-інтестинальна інтубація, підтримання нормальної мікрофлори кишки, рання мобілізація пацієнтів.

Цікавий підхід у автора до профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень при резекції кишки. За даними літератури, прямі антикоагулянти в перші години після операції ослаблюють біологічну герметичність кишкового шва. У зв'язку з цим їх призначення перед операцією у таких хворих небажане. Виходячи з цього, для профілактики венозного тромбоемболізму автор використовує беміпарин натрію – єдиний препарат, рекомендований для післяопераційного початку тромбопрофілактики. На жаль, при аналізі результатів дослідження автор не згадує про наявність чи відсутність тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів, що могло б підтвердити чи заперечити доцільність такого підходу. Але, зрештою, таких завдань автор перед собою і не ставив.

Серед інших зауважень до розділу: 1) варто було проаналізувати частоту і причини летальних наслідків у досліджуваних групах пацієнтів, які були, але у роботі не розібрані; 2) при порівнянні між собою підгруп ризику з різними видами кишкових анастомозів варто було і для цих підгруп, як і для цілих груп, вивчити їх однорідність за всіма предикторами неспроможності кишкових анастомозів.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», який займає 18 сторінок, автор дає обґрунтовані пояснення результатам своєї роботи, зсилаючись на літературні дані та власні спостереження. Суттєвих зауважень до розділу немає.

Висновки, що приведені при кінці кожного розділу і в кінці дисертації, обґрунтовують вірогідність результатів, є чіткими й інформативними. При цьому 1-ому завданню відповідає 1-ий висновок, приведений в кінці дисертації, 2-ому – 2-ий і 3-ій, 3-ому – 4-ий і 4-ому – 5-ий та 6-ий. Практичні рекомендації автора чіткі, охоплюють як сферу експериментальних досліджень, так і впровадження досягнень автора в клінічних умовах.

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Основні положення дисертації відображені у 10 наукових працях, з яких 5 статей у фахових виданнях, регламентованих ДАК МОН України (одна – в іноземному фаховому наукометричному виданні та 4 – у наукових фахових виданнях України). Одержано патент України на корисну модель. Результати дослідження доповідалися автором на ряді науково-практичних конференцій. В опублікованих працях та авторефераті викладені всі основні положення дисертаційної роботи.

9. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Зауваження до дисертаційної праці викладені за ходом оцінки її змісту. Крім того, слід зауважити, що в тексті дисертації зустрічаються поодинокі граматичні помилки. Разом з тим, усі зауваження до дисертації – не принципові, не впливають на її наукову новизну, теоретичне і практичне значення, не зменшують її важливості.

В плані ж дискусії, хотілося б одержати пояснення на наступні запитання:

- 1) чи доцільно було включати в дослідження хворих на СНІД і чи впливав цей діагноз на результат формування кишкового анастомозу;
- 2) чи були у пацієнтів різних груп венозні тромбоемболічні ускладнення; якщо були, то які саме і який їх результат;
- 3) якою була частота і структура причин летальності у досліджуваних групах пацієнтів.

10. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертації можуть бути застосовані у практиці хірургічних стаціонарів міських, районних та обласних лікарень, спеціалізованих хірургічних клінік, в експериментальних наукових дослідженнях, а також у навчальному процесі студентів, слухачів передатестаційних циклів та циклів тематичного удосконалення вищих медичних навчальних закладів.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Бліхарського Юрія Зіновійовича «Особливості резекції та анастомозу тонкої кишки в умовах загального перитоніту», представлена до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є завершеною науковою працею, в якій наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі щодо покращення результатів загоєння тонкокишкових анастомозів в умовах загального перитоніту. Дисертація містить статистично обґрунтовані результати, суттєві і важливі для розвитку хірургії. Це дозволяє вважати дисертаційну роботу Бліхарського Ю.З. як таку, що за актуальністю, обсягом і методичним рівнем проведених досліджень, науковою новизною отриманих результатів та практичною цінністю повністю відповідає вимогам затвердженої Кабінетом Міністрів України Постанови № 567 від 24 липня 2013 року «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19 серпня 2015 року і № 1159 від 30 грудня 2015 року) до кандидатських дисертацій (п.11). Дисертація відповідає спеціальності 14.01.03 – хірургія, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент
доцент, в. о. професора кафедри хірургії
стоматологічного факультету державного
вищого навчального закладу «Івано-
Франківський національний медичний
університет»,
доктор медичних наук

Сабадош Ростислав Васильович

Підпис Сабадоша Р.В. засвідчую
Вчений секретар

Островський Микола Миколайович



*Відрук офіційного опонента
доц. Сабадоша Р.В.
наріччю в спец. радю К 61.01.03
24.11.2016р.*

Вчений секретар спец. радю К 61.01.03

І. м.р. 1, факультет

В.В. Кайманська