

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Хворостова Євгена Дмитровича про дисертаційну роботу
Євтушенка Дмитра Васильовича "Оптимізація програми хірургічного
лікування ускладнень холелітіазу", подану до спеціалізованої вченої
ради Д 64.600.01 при Харківському національному медичному
університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія

Актуальність теми. На холелітіаз у розвинених країнах страждає 10 - 15% чоловіків та 25% жінок, при цьому кількість хворих за кожні 10 років збільшується в 2 рази. Холедохолітіаз як його ускладнення зустрічається в 20-30% випадків. Серед хворих на холелітіаз питому вагу становлять хворі похилого віку. Особливістю перебігу холедохолітіазу у хворих даної вікової групи є часте поєднання з деструктивними формами запалення жовчного міхура та гострим холангітом. Частота розвитку гострого холангіту при холедохолітіазі становить 66,4-88,1%.

Застосування ендоскопічних транспапільярних, черезшкірно-черезпечінкових втручань на жовчних протоках змінило лікувальну тактику при обтураційній жовтяниці, що дозволило зменшити рівень ускладнень та летальності, особливо у хворих з високим операційним ризиком.

Перебіг холелітіазу, особливо під час загострення, характеризується розвитком цілого комплексу ускладнень у системі «жовчний міхур - жовчні протоки – печінка - підшлункова залоза», значна кількість хворих оперується у гострій стадії або після її затихання. Частина хворих не оперується у зв'язку з наявністю супутніх захворювань, похилого або старечого віку, ризиком анестезії, що призводить до розвитку ускладнень, частота яких становить 0,7- 14%.

Звідси є актуальним питання індивідуалізації програми хірургічного лікування ускладнень холелітазу з урахуванням тяжкості органних порушень. Це визначає актуальність теми дослідження Євтушенка Д.В.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з комплексним планом наукових досліджень Харківського національного медичного університету та є складовою частиною науково – дослідної роботи кафедри загальної хірургії №2: «Розробка методів хірургічного лікування і профілактики ускладнень захворювань і травм органів грудної клітки і черевної порожнини у хворих з високим операційним ризиком» (номер державної реєстрації 0113U002537). Дисертант виконав фрагмент комплексної теми, присвячений хірургічному лікуванню хворих з ускладненнями холелітазу.

Наукова новизна дослідження та його практичне значення

Наукова новизна роботи Євтушенка Д.В. полягає в тому, що автором на основі морфологічного дослідження встановлено, що морфологічні зміни печінки поглиблюються зі збільшенням тривалості жовтяниці. При збільшенні тривалості жовтяниці від 7-и до 30-и діб посилюються зміни альтеративного, запального та склеротичного характеру, нарастають явища внутрішньоклітинного та внутрішньокапілярного холестазу, що супроводжується формуванням жовчних тромбів; достовірно зменшується відносний об'єм гепатоцитів, зростає об'єм сполучної тканини, підвищується стромально - паренхіматозний індекс. Відновлення жовчотоку забезпечує виражене зниження інтенсивності альтеративних та запальних змін у структурних компонентах печінки з посиленням репаративних процесів у її тканині.

У роботі уточнені наукові дані про те, що при холедохолітазі, ускладненому обтураційною жовтяницею, у 33,7% хворих розвивається гострий холангіт першого – 53,3 %, другого – 41,9%, третього (тяжкого) ступеня – 4,8% за критеріями Tokyo Guidelines (2013) з субкомпенсацією або декомпенсацією функції щонайменше однієї системи організму у 46,7%

хворих. Розвиток обтураційної жовтяниці та холангіту супроводжується значними змінами периферичної крові, порушенням функції печінки, які зберігаються і після відновлення адекватного жовчотоку. Вираженість запальної реакції крові при холангіті відображає зростання гематологічних індексів: нейтрофільно-лімфоцитарного індексу, лейкоцитарного індексу інтоксикації та показника інтоксикації.

Доповнені наукові дані про те, що з переходом від першого типу синдрому Міріззі до п'ятого збільшується ступінь локальних морфологічних змін у системі печінка - жовчний міхур - жовчна протока – 12-пала кишка, що характеризується облітерацією трикутника Кало, порушенням анатомії та цілісності структур даної зони, розвитком холецистобіліарної або холецистодигестивної нориць. Хірургічна корекція патологічного процесу є індивідуалізованою і можлива шляхом видалення жовчного міхура або його субтотальної резекції з пластичним закриттям нориці гепатикохоледоху, зовнішнім дренажем жовчної протоки або формуванням гепатикоеюноанастомозу за Ру в модифікації автора.

Практичне значення роботи полягає в тому, що автором запропонований новий спосіб діагностики наявності гострого запального процесу на основі визначення показника інтоксикації, який дозволяє більш точно оцінити рівень ендогенної інтоксикації та стан імунореактивності організму (патент України на корисну модель № 43305 від 24.03.2009. – Бюл. №15), та новий спосіб формування гепатикоеюноанастомозу (патент України на корисну модель №107474 від 10.06.2016. – Бюл. №11), який дозволяє повністю виключити вірогідність потрапляння кишкового хімусу до жовчних проток і подальший розвиток холангіту у післяопераційному періоді. Відсутність широкої мобілізації брижі порожньої кишки для формування сегмента ізольованої петлі необхідної довжини виключає можливість виникнення кровотечі та формування гематоми брижі під час операції.

Практичну цінність представляють індивідуалізовані методики хірургічних утручань при розвитку синдрому Міріззі з урахуванням локальних анатомічних змін та його типів.

Для практичної хірургії важливим є обґрунтування застосування в клінічній практиці критеріїв Tokyo Guidelines (2013) для діагностики гострого холангіту та визначення його тяжкості. Цінними є дані, що у 46,7 % пацієнтів із гострим холангітом спостерігалася субкомпенсація або декомпенсація щонайменше однієї системи організму, і вони становлять групу ризику розвитку ускладнень, а збудниками холангіту середнього та тяжкого ступеню є *E. coli*, *P. aeruginosa* та *K. pneumoniae*.

Розроблені методики профілактики та лікування хворих з ускладненими формами холелітіазу упроваджено в практику роботи хірургічних відділень КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 2», КЗОЗ «Харківська міська клінічна багатопрофільна лікарня № 17», КЗОЗ «Харківська міська багатопрофільна лікарня № 18» та ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені Зайцева В.Т. НАМН України».

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Оцінка змісту дисертації, її завершеність.

Дисертаційна робота Євтушенка Д.В. оформлена згідно наказу №40 Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», має відповідні структурні елементи.

Дисертація викладена українською мовою на 190 сторінках комп'ютерного тексту, включаючи додатки. Основна частина дисертації містить вступ, огляд літератури, 5 розділів власних досліджень, розділ аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації. Робота ілюстрована 21 рисунком, містить 36 таблиць. Список використаної літератури містить 274 джерела (кирилицею і латиницею), оформлений відповідно Ванкувер стилю - Vancouver style.

У анотаціях українською та англійською мовами зазначені наукова новизна, практичне значення, стисло представлені основні результати дослідження. Наведено список робіт, опублікованих за темою дисертації.

У вступі обґрунтовано актуальність дослідження, її мета, сформульовано завдання, що підлягають вирішенню для її досягнення, визначено предмет та об'єкт дослідження, охарактеризовано методи дослідження, розкрито суть наукової новизни дослідження, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, викладено дані щодо апробації та висвітлення матеріалів дослідження у фахових виданнях.

У 1 розділі (Огляд літератури) – «Сучасні уявлення про етіологію, патогенез, епідеміологію холелітіазу, його ускладнення та тактику лікування», висвітлені питання розповсюдженості, патогенезу холелітіазу та його ускладнень – холедохолітіазу, обтураційної жовтяниці, впливу холестазу на функцію органів та систем. Розглянута проблема гострого холангіту, методи його діагностики, критерії Токійського консенсусу 2013 – Tokyo guidelines 2013. Висвітлені питання діагностики синдрому Міріззі, наведена його класифікація за Beltran – Csendes, 2008. Розглянуті питання діагностики холелітіазу, тактика лікування, оцінка тяжкості стану хворих при розвитку обтураційної жовтяниці та гострого холангіту. Розділ закінчується висвітленням невирішених питань.

У 2 розділі «Матеріали та методи дослідження» наведені критерії залучення до дослідження та критерії виключення, подано характеристику пацієнтів за віком, статтю, супутньою патологією. Загальна кількість хворих – 184 пацієнта є цілком достатньою для вирішення сформульованих автором завдань. Розглядаються три групи ускладнень – холедохолітіаз та обтураційна жовтяниця (перша група), гострий холангіт (друга група) та синдром Міріззі (третья група). Для обстеження хворих використано сучасні методи лабораторної та інструментальної діагностики. Для аналізу ступеня тяжкості порушень функціональних показників використано шкалу Common Terminology Criteria (2006). Для діагностики запальних змін та оцінки

системної запальної відповіді наведені гематологічні індекси, один із яких – «Показник інтоксикації», запропоновано автором (патент України на користну модель № 43305 від 24.03.2009. – Бюл. №15). Для визначення характеру морфологічних змін печінки при розвитку обтураційної жовтяниці застосовано сучасні гістологічні та гістохімічні методики, морфометричний аналіз. Обрані методи дослідження є сучасними, їх оцінка дозволяє зробити обґрунтовані висновки. Статистична обробка даних проведена з використанням сучасних методів на основі ліцензованих програм.

Розділ 3 «Морфологічні зміни печінки в залежності від тривалості холестазу». У розділі висвітлені результати морфологічного аналізу змін печінки в залежності від тривалості жовтяниці при холедохолітізі.

Автор показав, що при холедохолітізі, ускладненому гострою обтураційною жовтяницею тривалістю до 7 діб, в тканині печінки визначаються ознаки внутрішньоклітинного і внутрішньоканальцевого холестазу центрального відділу часточок, явища гострого холангіту, некрози гепатоцитів, запальна інфільтрація портальних трактів з поширенням її на міжчасточкову строму і паренхіму. Поряд з запально-деструктивними процесами в печінці виявляються ознаки репаративного процесу.

При обтураційній жовтяниці тривалістю 7–14 діб у печінці наростають явища внутрішньоклітинного та внутрішньокапілярного холестазу в усіх відділах часточки, з формуванням жовчних тромбів. Зберігаються ознаки холангіту та холангіоліту. Виявляються численні дрібновогнищеві некрози гепатоцитів. При морфометричному аналізі виявляється достовірне зменшення відносного об'єму гепатоцитів, зростання відносного об'єму сполучної тканини та стромально-паренхіматозного індексу.

При обтураційній жовтяниці тривалістю 15-30 діб виявляється поширений внутрішньоклітинний і внутрішньоканальцевий холестаз з утворенням жовчних тромбів, крупновогнищеві некрози паренхіми в межах 1–2 часточок, наростають явища фіброзу портальних зон. Холангіт носить хронічний характер. Спостерігається достовірне зниження об'єму

гепатоцитів, збільшення відносного об'єму сполучної тканини та стромально-паренхіматозного індексу. При гострому холангіті з виділенням із жовчі *P. aeruginosa* і *E. coli* морфологічна картина печінки характеризується розвитком дифузного гнійного холангіту і гепатиту на тлі хронічних змін.

Відновлення жовчотоку забезпечує виражене зниження інтенсивності альтеративних і запальних змін в структурних компонентах печінки з посиленням репаративних процесів у її тканині. В розділі наведена достатня кількість ілюстративного матеріалу (18 кольорових мікрофотографій).

У розділі 4 «Хірургічне лікування холедохолітіазу та обтураційної жовтяниці з використанням мініінвазивних технологій» автором висвітлені результати мініінвазивних ендоскопічних втручань для відновлення жовчотоку. Показано, що дані втручання є успішними у 93,3% випадків, у 8,6% супроводжуються розвитком ускладнень, а у 6,7% потребуються відкриті оперативні втручання. Наведено зміни картини периферійної крові та функції печінки при розвитку обтураційної жовтяниці. Аналіз відхилень показників проведено за критеріями Common Terminology Criteria. Для аналізу післяопераційних ускладнень використана шкала Clavien – Dindo (2008).

У розділі 5 «Діагностика та хірургічне лікування гострого холангіту» наведено аналіз клінічних проявів гострого холангіту з використанням критеріїв Токійського консенсусу (Tokyo Guidelines 2013) у 62 хворих та аналіз тяжкості холангіту за цією шкалою. Холангіт першого ступеня тяжкості діагностовано у 53,3%, середнього – у 41,9%, тяжкого – у 41,8%. Наведено аналіз тяжкості стану хворих на гострий холангіт за шкалою BTIS (Biliary Tract Infection Score, 1996). Автор показав, що вона є менш чутливою.

В лікуванні хворих із гострим холангітом застосовано як малоінвазивні, так і традиційні відкриті оперативні втручання. Аналіз ускладнень наведений за шкалою Clavien – Dindo.

У 6-му розділі «Діагностика та хірургічне лікування синдрому Міріззі» автор провів аналіз хірургічного лікування 34 хворих із синдромом Міріззі, Використана класифікація синдрому за Beltran and Csendes, 2008. Дана характеристика його типів. Автор показав, що з переходом від першого типу синдрому Міріззі до п'ятого збільшується ступінь морфологічних змін в системі печінка-жовчний міхур-жовчна протока – 12-пала кишка, що характеризуються порушенням анатомії та цілісності структур даної зони з розвитком холецистобіліарної або холецистодигестивної нориць. Наведено індивідуалізований підхід до оперативного лікування, в залежності від типу синдрому. Автором запропоновано новий спосіб формування гепатикоеюноанастомозу (Патент України на корисну модель №107474 від 10.06.2016. – Бюл. №11), наведено його опис.

У 7 розділі "Аналіз і узагальнення отриманих результатів" проведено аналіз і узагальнення результатів дослідження.

Висновки аргументовані, чітко представлені, логічно витікають із поставлених задач дослідження.

Таблиці в дисертації містять необхідний матеріал.

Таким чином, дисертаційна робота Євтушенка Дмитра Васильовича виконана на високому науковому рівні, а об'єм проведеного дослідження за своїм обсягом відповідає поставленій меті та завданням. Наукові положення, висновки випливають із проведених досліджень, логічно обґрунтовані і аргументовано доведені. Достовірність результатів підтверджена шляхом опрацювання даних статистичними методами.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 22 наукові праці, у тому числі 1 навчальний посібник, 6 статей у фахових виданнях, що входять до переліку МОН України, із них 3 статті в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, отримано 2 патенти України на корисну модель.

Автореферат за структурою та змістом відповідає дисертаційній роботі, повністю відображає обсяг і результати досліджень.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення

Принципових зауважень до роботи Євтушенка Д.В. не маю.

У порядку дискусії я хотів би поставити наступні питання.

1. Гострий холангіт при холедохолітіазі є проявом інфекції жовчних проток. У роботі Ви навели сучасні критерії його діагностики, розглянули хірургічне лікування. Яке місце у лікуванні гострого холангіту Ви надавали антибактеріальній терапії, які препарати застосовували?
2. Які можливості Ви бачите у застосуванні лапароскопічних та ендоскопічних технологій при лікуванні хворих із синдромом Міріззі?

Поставлені питання не впливають на позитивну оцінку дисертаційного дослідження - автором виконана велика робота.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

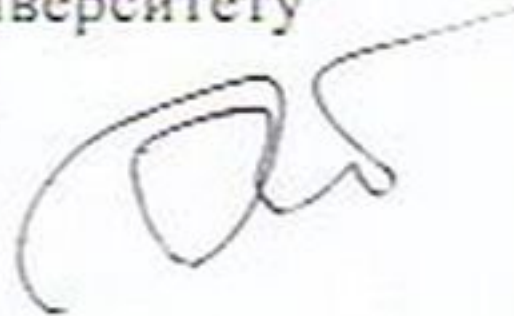
У практичну діяльність хірургічних відділень медичних закладів України можуть бути рекомендовані розроблені автором спосіб діагностики наявності гострого запального процесу на основі визначення показника інтоксикації та спосіб формування гепатикоєюанастомоза. Результати проведеного дослідження можуть бути використані у навчальному процесі для студентів вищих медичних закладів та на курсах підвищення кваліфікації лікарів.

Висновок

Дисертаційна робота Євтушенка Дмитра Васильовича «Оптимізація програми хірургічного лікування ускладнень холелітіазу» є завершеною працею, в якій отримані нові науково обгрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну задачу сучасної хірургії – покращення результатів лікування хворих з ускладненнями холелітіазу (холедохолітіазом, гострим холангітом та синдромом Міріззі).

За актуальністю проблеми, що вивчається, науковою новизною та практичною значимістю дисертація Євтушенка Дмитра Васильовича повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567, а її автор заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

Офіційний опонент
завідувач кафедри хірургії
медичного факультету
Харківського національного університету
ім. В.Н. Каразіна МОН України,
доктор медичних наук, професор



Хворостов Є.А.

