

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Мирошниченка Дмитра Олексійовича «Мініінвазивні технології в комплексному хірургічному лікуванні кровотеч із флєбектазій стравоходу та шлунка при синдромі портальної гіпертензії» поданої в Д64.600.61 спеціалізовану вчену раду Харківського національного медичного університету МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія

Актуальність теми дисертації

Портальна гіпертензія є синдромом який характеризується прогресуванням захисної та компенсаторної реакції портальної системи з функціональним або абсолютним порушенням кровотоку, функції та структури її органів.

Кровотеча із флєбектазій стравоходу та шлунка – це основне ускладнення портальної гіпертензії, що є головною причиною смерті.

Застосування ендоскопічних методів локального гемостазу в зоні флєбектазій стравоходу не спричиняє ніякого впливу на патогенетичні механізми виникнення кровотечі, а дозволяє вирішити тільки короточасні проблеми місцевого гемостазу, які незначною мірою впливають на віддаленні результати лікування.

Тому необхідний пошук нових, або удосконалення вже існуючих мініінвазивних методів лікування ускладнень портальної гіпертензії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дослідження виконано у відповідності до плану наукових досліджень Харківського національного медичного університету МОЗ України і є фрагментом науково - дослідної роботи «Покращення результатів лікування та профілактики ускладнень захворювань і травм органів грудної клітки та черевної порожнини у хворих з високим операційним ризиком»

(№ держресстрації: 0113U002537). Дисертант виконав фрагмент комплексної теми, присвячений мініінвазивному лікуванню кровотеч із флебектазій стравоходу та шлунка при синдромі портальної гіпертензії.

Структура та зміст дисертації

Дисертація викладена на 156 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Робота ілюстрована 34 рисунками і 30 таблицями. Список літератури містить 212 джерел, в тому числі 74 кирилицею і 138 латиницею.

Огляд літератури базується на аналізі вітчизняної та зарубіжної літератури, змістовно висвітлює актуальність і складність проблеми діагностики та лікування кровотеч із флебектазій стравоходу та шлунка при синдромі портальної гіпертензії. Кількість використаних джерел достатня для відображення сучасного стану проблеми невідкладної хірургії. Розділ написано грамотно, побудований логічно.

Наведені сучасні уявлення про патогенез перебігу портальної гіпертензії, шляхи лікувально – діагностичної тактики при даній патології. Детально висвітлюється мініінвазивне патогенетичне корегування кровотеч із флебектазій стравоходу та шлунка при синдромі портальної гіпертензії за допомогою ендоскопічних та ендovasкулярних методів лікування.

Автор виділяє основні аспекти порушення кровопостачання та біохімічних процесів в слизовій оболонці шлунка, що відіграє певну роль у розвитку кровотечі та маніфестації кровотечі при даній патології.

В розділі матеріали та методи представлений дизайн дослідження, обгрунтовано використання сучасних клінічних методик дослідження для вирішення поставлених завдань. Використані в роботі сучасні морфологічні, морфометричні, імуногістохімічні, загальнолабораторні, біохімічні та інструментальні методи дослідження, які в повній мірі відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

Клінічний етап включав обстеження та лікування 126 хворих, середній вік обстежених хворих склав $44,3 \pm 14,6$ років. Хворі з кровотечею із флєбектазій стравоходу та шлунка при синдромі портальної гіпертензії були розділені на дві групи, з них до групи порівняння ввійшли хворі, яким були проведені порожнинні оперативні втручання, а у основній – хворі, яким були виконані ендоскопічні та ендovasкулярні методи. Розподіл був в залежності від рівня портального блоку: внутрішньопечінковий та позапечінковий.

Хворі обстежувались з використанням загальноклінічних, біохімічних методів дослідження. Інструментальні дослідження проведені з використанням сучасних методів та апаратури. 56 хворим з обох груп додатково проводили морфометричні та імуногістохімічні методи дослідження.

Автором застосовані сучасні методи статистичного аналізу з використанням широкого спектру статистичних критеріїв.

Третій розділ стосується морфологічного дослідження слизової оболонки різних відділів шлунка у хворих на портальну гіпертензію з ознаками портальної гіпертензійної гастропатії. В них автор провів дослідження стосовно морфологічних та морфометричних ознак слизової оболонки шлунка де виявлені порушення мікроциркуляції, дилатація судин атрального відділу шлунка, атрофія залозистого апарату та інфільтрація.

Імуногістохімічний виявив групи ризику стосовно розвитку і маніфестації кровотеч, в них виявлене домінування активаторів плазміногену (урокиназного типу) над інгібіторами активатора плазміногену, що призводить до посилення фібринолітичної активності.

Четвертий розділ дисертації присвячений ендovasкулярним методам лікування хворих основної групи, де автор дає детальну характеристику принципам лікування хворих на портальну гіпертензію, що ускладнена кровотечею із флєбектазій стравоходу та шлунка із застосуванням ендоскопічних та ендovasкулярних методів разом із консервативною терапією, пропонує алгоритм діагностики та лікування.

Також у розділі досить глибоко зазначається характеристика виконання склеротерапії та ендоскопічного лігування у хворих із зупиненою кровотечею та

в умовах тривалої кровотечі. Автор виділяє, що основна перевага віддавалась склеротерапії, що пов'язано з переважною локалізацією флєбектазій I - II ступеня в 86,2% випадків, а лігування при III ступені локалізації в 13,8%. В умовах триваючої кровотечі проведено склеротерапію інтравазальним способом у 6 (9,8%) хворих, паравазальним методом у 4 (6,6%) хворих і комбінованим у 9 (14,8%) хворих; в умовах зупиненої кровотечі у 18 (29,5%) хворих, у 11 (18,0%) хворих і у 4 (6,6%) відповідно. Лігування проведено у 7 (11,5%) хворих на «висоті кровотечі», а у 2 (3,3%) під час зупиненої кровотечі.

Автор виділяє використання зонду Блекмора при склеротерапії, як метод профілактики кровотечі та додаткової компресії на флєбектазії з метою швидшої її облітерації.

В п'ятому розділі викладені методи ендovasкулярного лікування, які без сумніву впливають на патогенетичний механізм регулювання тиску в системі ворітної вени, автором визначається застосування їх другим етапом в комплексному лікуванні хворих, а також етапом передопераційної підготовки до виконання порожнинних операцій.

При виборі враховувалися ступінь порушення портальної перфузії печінки, прохідність, величина і динаміка тиску в ворітній вені, а також наявність і локалізація внутрішньорганних артеріопортальних фістул. Автор наводить метод тимчасової балонної оклюзії, який дозволив під час виконання спленоартеріографії проводити в просвіт селезінкової артерії двухпросвітній роздувний балон під контролем вимірювання тиску заклинювання в печінкових венах. Так, якщо тиск знижувався більш ніж на 50 - 60 мм вод.ст., вважали показання для виконання редукції селезінкового кровотоку. У 2 (3,3%) хворих, у яких зниження тиску не визначено, методом вибору стало проведення емболізації гілок лівої шлункової вени. Наведені методи емболізації гілок черевного стовбуру з урахуванням портального тиску та наявністю синдрому гіперспленізма.

Розділ є чудово ілюстрованим, що вміщує велику кількість малюнків та таблиць та відповідну доказову базу.

Шостий розділ автор присвятив результатам власних досліджень. Він ретельно зіставляє отриманні результати лабораторних та інструментальних методів лікування хворих основної та групи порівняння.

Проте, з 61 хворого основної групи після емболізації гілок черевного стовбура рецидив кровотечі розвинувся у 8 (13,1%) хворих, з них з летальним результатом у 4 (6,6%) хворих після емболізації селезінкової артерії, і у 2 (6,2%) після емболізації селезінкової артерії в поєднанні з емболізацією лівої шлункової артерії. У 2 (3,3%) хворих прогресували ознаки гострої печінкової недостатності з летальним результатом та загальна летальність в основній групі склала 13,1%.

У групі порівняння рецидив кровотечі був у 12 (18,5%) хворих після роз'єднувальних операцій, із них з летальним результатом у 9 (13,8%) хворих, у 1 (1,5%) хворий помер від прогресування печінкової недостатності. У хворих, яким були виконані комбіновані операції рецидив був у 3 (4,6%) хворих з летальним результатом, а 3 (4,6%) хворих померли від мультиорганної недостатності.

Ці результати показали, що використання розробленого алгоритму мініінвазивних методів лікування даної групи хворих є доцільними й ефективними.

Останній розділ узагальнює всю роботу, де автор проводить аналіз отриманих результатів й робить це досить вдало. Детальний опис дає змогу зрозуміти позитивні аспекти порівняних методів лікування.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Уточнено наукові дані, на підставі комплексного дослідження хворих на портальну гіпертензію, що основними причинами кровотечі є порушення перфузійних показників, функціональний стан печінки та наявність портальної гіпертензійної гастропатії.

Уточнено та доповнено наукові дані про те, що в слизовій оболонці шлунка при легких формах портальної гіпертензії переважають процеси активного запалення, а при тяжких формах наряду із вираженою дилатацією

судин та складом формених елементів крові переважають процеси внутрішньоклітинної та міжклітинної дистрофії, а також атрофія залозистого апарату. При цьому топографія та ступінь дилатованості судин не корелює із ендоскопічними проявами портальної гіпертензійної гастропатії.

Доповнено наукові дані, щодо статистично значущого домінування активаторів плазміногену (урокиназного типу) над інгібіторами активатора плазміногену, що призводить до посилення фібринолітичної активності. Гіпоксія, що розвивається при портальній гіпертензійній гастропатії, викликає інтенсивний викид активаторів плазміногену внаслідок пошкодження ендотеліальних клітин судин слизової оболонки шлунка та призводить до посиленої деградації фібрину під дією плазміну, результатом якої є розвиток/маніфестація кровотечі.

Теоретичне значення результатів дослідження.

На основі аналізу і узагальнення отриманих результатів дисертантом виявлено, теоретично та практично розроблено загальну стратегію лікування кровотеч із флєбектазій стравоходу та шлунка при синдромі портальної гіпертензії.

Доповнені наукові дані, на основі морфометричних та імуногістохімічних досліджень, щодо факторів ризику кровотечі та причин, які впливають на перебіг тяжкості кровотечі. Патогенетично обґрунтоване використання ендovasкулярних методів другим етапом комплексного лікування, при цьому ендоскопічний гемостаз застосовують першим етапом, з ціллю прямого впливу на джерело кровотечі.

Практичне значення отриманих результатів.

Автором було розроблено тактику вибору ендovasкулярних втручань у хворих на портальну гіпертензію, що ускладнена кровотечею із флєбектазій стравоходу та шлунка, що дозволяє визначити показання до виконання емболізації селезінкової артерії у хворих з позапечінковою і внутрішньопечінковою портальною гіпертензією, на основі динаміки тиску в

ворітній вені (патент на корисну модель №102311 «Спосіб вибору тактики рентген хірургічного лікування кровотеч із варикозно – розширених вен стравоходу та шлунка» від 26.10.2016).

Для практичної охорони здоров'я запропоновано алгоритм лікувально-діагностичної тактики, що дозволяє визначити показання до різних методів комплексного ендоскопічного і ендоваскулярного лікування, у хворих на портальну гіпертензію, що ускладнена кровотечею із флєбектазій стравоходу та шлунка в залежності від рівня портального блоку та дозволяє знизити частоту рецидивів кровотеч.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність рентген хірургічного відділення ДУ «ІЗНХ ім. В.Т.Зайцева НАМНУ» (м. Харків) та відділення інтервенційної радіології КУОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова.

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

Обґрунтованість наукових положень базується на чіткому формулюванні автором мети та завдань дослідження. Метою дослідження було поліпшення результатів лікування хворих на портальну гіпертензію, що ускладнена кровотечею із флєбектазій стравоходу та шлунка шляхом розробки лікувально-діагностичних алгоритмів з використанням ендоваскулярних і ендоскопічних методів гемостазу, а також визначення показань на подальше їх застосування. Достовірність базується на використанні традиційного підходу до набору клінічного матеріалу, використанні сучасних методів морфологічного, лабораторного, біохімічного, імуногістохімічного та інструментального обстеження хворих.

Робота базується на аналізі комплексного клініко – лабораторного та інструментального обстеження 126 хворих. Обстеженої кількості хворих цілком достатньо для аналізу та обґрунтування висновків. Достовірність практичних рекомендацій підтверджують отримані позитивні результати лікування хворих, а також позитивні відгуки за актами впровадження в лікувальних установах.

Одержані результати толерантно згруповані та наведені у вигляді таблиць та графіків. Статистична обробка проведена з використанням комп'ютерного програмного забезпечення з визначенням середньої помилки та ступеня достовірності. Висновки та рекомендації сформульовано чітко, вони логічно витікають з приведених наукових досліджень, відображають його результати. Все це свідчить про достатній рівень обґрунтованості та достовірності результатів наукових досліджень.

Повнота викладених матеріалів в опублікованих працях і авторефераті.

Матеріали наукових досліджень та їх результатів опубліковані в 12 наукових публікаціях, 5 статей надруковано в фахових виданнях рекомендованих ДАК України, 3 в міжнародних виданнях, та 3 в матеріалах конференцій. За матеріалами дисертаційної роботи отримано 1 деклараційний патент на корисну модель.

Автореферат оформлено згідно сучасних вимог, його зміст відображає суть та структуру дисертаційної роботи.

Недоліки дисертації та автореферату щодо змісту та оформлення

Принципових недоліків щодо обґрунтування основних положень дисертаційного дослідження немає. Проте, є ряд зауважень: в тексті зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, неточні та місцями невдалі вирази, перший та другий розділи бажано було б зменшити, четвертому розділу додати більше конкретики.

При аналізі змісту дисертації виникли наступні запитання:

1. Чому в роботі використанні методи тільки емболізації, а наприклад TIPSS не застосовані?
2. Які ускладнення мали хворі основної групи, окрім рецидиву кровотеч?

Разом з тим, приведені зауваження та запитання не є принциповими й не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Автором особисто розроблена лікувальна тактика при наявності флебектазій стравоходу і шлунка, яка повинна ґрунтуватися на даних ендоскопії, що дозволяє виявити фактори ризику виникнення стравохідно-шлункових кровотеч у хворих з портальною гіпертензією. Серед цих факторів, автор виділяє ступінь варикозного розширення вен, васкулопатію на слизовій оболонці стравоходу. Імуногістохімічно автором виявлене переважання активатора плазміногену (урокіназного типу) над його інгібітором в слизовій оболонці шлунка у хворих з портальною гіпертензійною гастропатією, що вказує на наявність потенційного ризику розвитку або рецидиву кровотеч.

При триваючій кровотечі, автор рекомендує проведення комбінованого методу лікування ендоскопічного гемостазу з застосуванням зонда Блекмора як з метою додаткової компресії флебектазій, так і тимчасового гемостазу.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Мирошниченка Дмитра Олексійовича «Мініінвазивні технології в комплексному хірургічному лікуванні кровотеч із флебектазій стравоходу та шлунка при синдромі портальної гіпертензії» представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія, є завершеною науковою працею, в якій на основі проведених досліджень отримані нові, науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують науково – практичну задачу: дають нові положення для оптимізації результатів лікування на портальну гіпертензію, що ускладнена кровотечею із флебектазій стравоходу та шлунка, які потребують невідкладного лікування. Робота дає нові, науково обґрунтовані методи мініінвазивного лікування джерела кровотечі з урахуванням ризику рецидиву, а також можливість патогенетичного впливу безпосередньо на механізми її формування, нові можливості впливу на портальну гіпертензійну гастропатію за допомогою хірургічних засобів.

За своєю актуальністю, науковою новизною та практичним значенням повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.13 року №567, щодо кандидатських дисертацій, а її автор гідний присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

Офіційний опонент:

**Головний науковий співробітник
відділу хірургії та трансплантації печінки
НІХТ ім. О.О. Шалімова НАМН України,
лауреат Державної премії України,
доктор медичних наук, професор**

