

ВІДГУК

офіційного опонента д.мед.н., професора Ничитайла Михайла Юхимовичана дисертаційну роботу Лазирського Вячеслава Олексійовича «Клініко-експериментальне обґрунтування вибору реконструктивно-відновних операцій після комбінованої гастректомії», що подано до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.01 на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

Актуальність обраної теми.

На сучасному етапі розвитку хірургії надзвичайна увага приділяється результатам виконання оперативних втручань. Хірургічний метод, зокрема, гастректомія залишається провідним методом лікування хворих на рак шлунка. Збільшення питомої ваги складних і надскладних операцій та виживаності хворих на місцево-поширений рак шлунка висуває вимоги покращення якості життя прооперованих хворих. Вибір методу відновлення безперервності травного тракту після гастректомії є головним фактором, що впливає на частоту розвитку різноманітних органічних та функціональних порушень травлення, що погіршують результати хірургічного лікування. Особливо складні умови вибору методу відновлення безперервності травного тракту виникають після комбінованої гастректомії, яка супроводжується резекцією прилеглих органів, які уражених пухлинним процесом.

Хірургічна тактика при ускладненому місцево-поширеному раку шлунка відзначається широким спектром лікувальних підходів – від консервативного лікування та малоінвазивних втручань до складних комбінованих та реконструктивно-відновних операцій.

Вибір оптимального часу і об'єму хірургічного втручання, методу реконструкції травного тракту після гастректомії, етапності лікувальних заходів залишаються дискутабельними. Слушним виглядає визначення прогностичних

параметрів виникнення після гастректомічних синдромів у пацієнтів з реконструктивно-відновними операціями після комбінованої гастректомії для індивідуалізованого їх застосування. Саме цим питанням присвячена дисертаційна робота здобувача, що визначає її актуальність, та практичну і наукову цінність.

Представлена робота є фрагментом науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Розробка сучасних методів хірургічного лікування і профілактики ускладнень захворювань і травм органів грудної клітки і черевної порожнини у хворих з високим операційним ризиком» (держ. реєстрація №0113U002537), та науково-дослідної роботи згідно договору між кафедрою хірургії №1 ХНМУ та ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» до плану НДР «Розробити реконструктивні оперативні втручання при патології стравоходу та шлунка із використанням ілеоцекального сегмента кишківника» (№ держреєстрації 0111U002252) де автор є співвиконавцем.

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

Положення та висновки дисертації є повністю аргументованими і підтверджуються конкретним матеріалом. У дисертаційній роботі проаналізовано результати лікування 418 хворих, що є достатнім для обробки даних і обґрунтування висновків та практичних рекомендацій. При статистичній обробці матеріалу використані основні, найбільш часто використовувані статистичні процедури: засоби описової статистики, кореляційні та інші методи, які дозволяють проводити достовірний статистичний аналіз клінічних, медико-біологічних та інших типів даних. Таким чином, обґрунтованість та вірогідність наукових положень роботи зумовлені правильно обраним методичним підходом до рішення встановлених задач, використанням сучасних методів досліджень з достатньою кількістю

спостережень. Висновки сформульовані чітко, обґрунтовано і логічно. Практичні рекомендації, що вже знайшли своє втілення у роботі хірургічних клінік, сприяють поліпшенню показників лікування пацієнтів з реконструктивно-відновними операціями після комбінованої гастректомії.

Наукова новизна досліджень.

Дослідження присвячено розв'язанню проблем лікування місцево-поширеного раку шлунка на основі отриманих результатів фундаментальних та клінічних досліджень. Сформульовано теоретично обґрунтовані положення патогенетичного лікування пацієнтів з реконструктивно-відновними операціями після комбінованої гастректомії з урахуванням клінічних, морфологічних, ультраструктурних та імунних особливостей їх перебігу.

Вперше встановлено, що морфологічні зміни які виникають в ілеоцекальному сегменті під впливом дуоденального вмісту, після виконання гастропластики направлені на ліквідацію запального процесу та створення умов для виконання штучним шлунком резервуарної та моторної функцій. Теоретично обґрунтовано використання ілеоцекального сегмента кишечника на реконструктивному етапі після комбінованої гастректомії в клініці.

Подальшого розвитку отримали дослідження імунної системи і гомеостазу у пацієнтів з реконструктивно-відновними операціями після комбінованої гастректомії, які виявили, що неспроможність стравохідно-кишкового анастомозу супроводжується в ранньому післяопераційному періоді дворазовим підвищенням вмісту оксипроліну в сечі, достовірним підвищенням лімфоцитотоксичності та концентрації ендотеліну-1 в порівнянні з референтними значеннями. При гнійно-запальних ускладненнях спостерігається достовірне дворазове підвищення пептидів середньої молекулярної маси. Розвиток стриктур стравохідно-кишкових анастомозів супроводжується виявленням антитіл до колагену. Відзначено, що в основі розвитку ранніх післяопераційних ускладнень знаходиться не тільки

патофізіологічний характер порушень мікроциркуляції, а змінив аутоімунному статусі.

Створено теоретично обґрунтований підхід до хірургічного лікування місцево-поширеного раку шлунка, розроблено та застосовано нові комбіновані й реконструктивно-відновні операції, зокрема, операція формування артефіціального шлунка з використанням ілеоцекального сегмента кишечника, вивчено їх безпосередні та введенні результати їх виконання.

Практичне значення роботи.

Проведене дослідження дозволило розробити етапну хірургічну тактику лікування хворих з ускладненнями місцево-поширеного раку шлунка, що дано можливість збільшити кількість виконання радикальних комбінованих операцій в 2,5 рази.

Вивчення можливостей різних видів лікування, їх систематизація, отримані наукові дані (імунні, морфологічні, ультраструктурні) стали основою запропонованих алгоритмів лікування пацієнтів на ускладнений місцево-поширений рак шлунка з виконанням реконструктивно-відновних операцій після комбінованої гастректомії.

Оцінка змісту та якості оформлення дисертації.

Робота оформлена відповідно до вимог ДАК України щодо докторських дисертацій, побудована методично грамотно, стиль викладання – літературний. Робота викладена на 357 сторінках, складається з анотації, переліку робіт опублікованих за темою дисертації, вступу, переліку умовних скорочень, огляду літератури, 7 розділів власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Робота ілюстрована 116 рисунками та 47 таблицями. Список літератури містить 362 джерела, з яких 180 – кирилицею, 182 – латиницею.

У вступі наведена актуальність теми дослідження. Викреслені невирішені питання хірургічного лікування хворих на ускладнений місцево-поширений рак шлунка, що в подальшому потребує хірургічної тактики, алгоритм індивідуалізованого застосування комбінованих та реконструктивно-відновних операцій, що повинні застосовуватися з урахуванням наявних у хворих клінічних, патофізіологічних, морфологічних та імунних порушень.

В огляді літератури докладно представлено сучасний стан проблеми в цілому і, зокрема, тих питань які найшли своє вирішення у процесі виконання дисертаційної роботи. Детально висвітлені сучасні погляди на хірургічне лікування раку шлунка в цілому і місцево-поширених та ускладнених його форм зокрема. В розділі описана велика кількість існуючих реконструктивних методик після гастректомії, показано, що їх різноманіття свідчить про невдоволеність дослідників результатами їх застосування. Особливу увагу автор приділив факторам виникнення патологічних після гастректомічних синдромів та методам їх профілактики. Показано, що універсального методу реконструкції травного тракту після гастректомії не існує, а їх застосування повинно бути з урахуванням схильності хворих до виникнення після гастректомічних синдромів.

У *другому розділі* представлені матеріали і методики досліджень. Охарактеризовано клінічний та експериментальний матеріал, а також методики, щозастосовані для обстеження пацієнтів та аналізу результатів експериментального дослідження. Експеримент проведено на 22 свинях, що розділені на дві групи в залежності від методу реконструкції травного тракту після гастректомії та групу контролю. Метою експериментальної частини роботи було вивчення морфологічних та функціональних змін, що відбуваються в ілеоцекальному сегменті кишечника під впливом дуоденального вмісту після гастропластики.

В роботі представлені результати обстеження і лікування 418 пацієнтів на ускладнений місцево-поширений рак шлунка. Всі хворі розділені на 2 групи: основну склали 206 пацієнтів, групу порівняння - 212 пацієнтів. Основну групу

склали пацієнти, в лікуванні яких застосована розроблена етапна хірургічна тактика, комбіновані та реконструктивні операції. Представлені групи репрезентативні за віком і статтю, характером основної та супутньої патології.

У третьому розділі приведені результати експериментальних досліджень морфологічного та функціонального стану ілеоцекального сегменту кишечника після гастропластики та показано, що під впливом дуоденального вмісту в товстокишковій частині ілеоцекального сегменту виникають запальні зміни з ерозивно-виразковим ушкодженням слизової оболонки. Вперше встановлено, що з часом ці запальні зміни ліквідуються завдяки збільшенню кількості бокалоцитів та продукції слизу. В аналізі результатів експериментальних досліджень автором переконливо доведено, що морфологічні зміни в ілеоцекальному сегменті носять адаптаційний характер і обґрунтовано застосування ілеоцекальної гастропластики в клініці.

Електронно-мікроскопічне дослідження ультраранньої структури стовпчастих епітеліоцитів слизової оболонки товстокишкової зони ілеоцекального сегмента в ранні терміни (7-ма доба) після гастропластики виявило початкові стадії розвитку дистрофічних порушень внутрішньоклітинних мембран і органел. Глибина і ступінь цих порушень перебували в адаптаційно-компенсаторних межах. Через 14 діб після операції в експериментальних тварин та у пацієнтів через 3 – 6 міс після гастропластики у зоні цекодуоденального анастомозу змін органел клітин сліпокишкової частини трансплантата дистрофічного і деструктивного характеру не було виявлено, що сприяло формуванню спроможного анастомозу та функціональній повноцінності трансплантату.

Розділ ілюстрований великою кількістю гістологічних препаратів, окремі з яких можна скоротити залишаючи найбільш показові з них.

Четвертий розділ дисертації представлений розробкою критеріїв місцевого поширення та локального рецидиву раку шлунка за даними комп'ютерної томографії. На підставі аналізу томограм обстежених хворих було розроблено уточнено КТ-семіотику найбільш характерних симптомів місцевого поширення раку шлунка з високою діагностичною точністю, що дозволяє

визначити стадійність процесу та обсяг оперативного втручання.

Аналіз результатів лікування хворих з ускладненнями місцево-поширеного раку шлунка дозволив автору зробити діагностично-тактичні алгоритми при різних ускладненнях раку шлунка, етапну хірургічну тактику із застосуванням на першому етапі малоінвазивних оперативних втручань. Застосування розроблених підходів дозволило знизити число ургентних паліативних операцій з 21,7% до 6,3%, підвищити відсоток відстрочених операцій з 9,9% до 28,6%. В роботі вдосконалена система етапного анестезіологічного забезпечення оперативних втручань з урахуванням і корекцією виявлених порушень гомеостазу у хворих на ускладнений місцево-поширений рак шлунка.

У п'ятому розділі досить змістовно представлені методи комбінованих та реконструктивно-відновних операцій при місцевому поширенні раку шлунка. Приведені методики комбінованої гастректомії з резекцією підшлункової залози, товстої кишки, печінки, а також мультівісцеральних резекцій. Цікавою виглядає хірургічна складова розділу, яка представлена широким спектром запропонованих хірургічних втручань, у тому числі захищених патентами України – способи комбінованих операцій (патенти України №63750, №64891, №66174, №69970 №76513); та способи виконання реконструктивно-відновлювальних оперативних втручань (патенти України №46488, №72153, №80796). Автором описані особливості виконання гастропластики ілеоцекальним сегментом кишечника після різних видів комбінованої гастректомії, приведений детальний аналіз найближчих та віддалених результатів створення артефіціального шлунка та запропоновані різні види оперативних втручань пріоритетність яких підтверджена патентами.

Шостий розділ містить обґрунтування індивідуалізованого вибору методу реконструктивно-відновної операції після комбінованої гастректомії з урахуванням схильності до розвитку патологічних синдромів. Автором встановлено, що у 16,5% хворих на ускладнений місцево-поширений рак шлунка є схильність до розвитку демпінг-синдрому, ще у 16,0% - до розвитку рефлюкс-езофагіту, що було виявлено до операції. Індивідуалізоване

застосування резервуарних та антирефлюксних реконструктивно-відновних операцій після комбінованої гастректомії дозволило знизити частоту патологічних синдромів після комбінованої гастректоміїз 26,9% до 11,1%.

У Сьомому розділі представлені без посередні та віддалені результати лікування хворих на ускладнений місцево-поширений рак шлунка в залежності від запропонованих тактичних підходів до діагностики та вибору хірургічної тактики лікування, яка полягає у використанні малоінвазивних методів діагностики та оперативних втручань на першому етапі, індивідуалізованому виборі реконструктивних операцій. При порівняльній оцінці результатів лікування

післяопераційна летальність в групі порівняння склала – 8,0%, в основній групіпацієнтів – 6,3%, пізні післяопераційні ускладнення в групі порівняння виникли у 26,9% хворих, в основній групі у – 11,1%.

В розділі розглянуті імунні порушення, що виникають в пацієнтів з реконструктивно-відновними операціями після комбінованої гастректомії. Проведені імунологічні дослідження показали, що розвиток ранніх післяопераційних ускладнень відбувається на фоні порушень в клітинній та гуморальній ланках імунітету. Отримані дані використані при виборі тактики лікування та розробці профілактичних заходів щодо виникнення ускладнень. Деякі результати розділу мають лише теоретичне значення.

У заключенні проведено узагальнення отриманих результатів та їх порівняння з даними сучасної літератури.

Висновки у повній мірі відображають отримані результати та відповідають поставленим задачам, і підтверджують досягнення поставленої мети.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.

За темою дисертації здобувачем опубліковано 43 наукові праці, з яких 21 публікація – у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 5 – у

виданнях, що входять до наукометричних баз. Отримано 8 патентів України на корисну модель. Матеріали дисертації достатньо відображені в опублікованих наукових працях. Заслугує позитивної оцінки висвітлення результатів роботи на основних форумах з невідкладної хірургії, а також у монографії «Артефіціальний шлунок».

Автореферат дисертації містить усі основні результати дослідження та повною мірою відображає зміст і форму дисертаційного дослідження.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи.

Зауваження, які виникли під час аналізу дисертації, не є принциповими. За своєю актуальністю, логічною побудовою та науковою новизною дисертація складає добре враження але до дисертанта є окремі зауваження та запитання.

В першому розділі роботи наведені дані, які мають лише історичне значення і можливо було б їх дещо скоротити.

В матеріалах і методах дослідження дуже детально описані окремі відомі методики лабораторних досліджень, як можливо було б упустити.

Розділ 3 переобтяжений рисунками, можливо було б представити тільки найбільш показові із них.

П'ятий розділ містить інформацію, яку можна було би навести в II розділі.

Шостий розділ містить багато запропонованих оперативних втручань, деякі з них на сучасному етапі розвитку хірургії мають пізнавальне значення.

В заключенні автор приділяє відносно мало уваги дискусії, щодо порівняння власних результатів дослідження з даними провідних фахівців з невідкладної онкохірургії.

Вказані недоліки та зауваження не знижують виконаної дисертантом великої та кропіткої роботи. Наведені зауваження не є принциповими та не зменшують значення проведеної роботи і можуть бути предметом дискусії.

У якості дискусії хотілося б почути від дисертанта відповідь на наступне запитання:

1. Яке прикладне значення можуть мати отримані результати імунологічних досліджень?
2. Яка роль діагностичної лапароскопії для розробки тактики лікування місцеворозповсюдженого раку шлунка ?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертація Лазирського Вячеслава Олексійовича «Клініко-експериментальне обґрунтування вибору реконструктивно-відновних операцій після комбінованої гастректомії» є закінченою науковою працею, яка містить вирішення одного із напрямків актуальної проблеми хірургії та відзначається науковою новизною.

Робота присвячена складному та до кінця не вирішеному питанню лікування хворих на ускладнений місцево-поширений рак шлунка з виконанням реконструктивно-відновних операцій після комбінованої гастректомії. Дисертація відзначається як наявністю фундаментальних наукових досліджень, так і практичних науково обґрунтованих підходів до хірургічного лікування даної категорії пацієнтів з використанням всього спектру втручань – від малоінвазивних ендоскопічних, агіографічних доскладних комбінованих та реконструктивно-відновних операцій.

За методологією дослідження, глибиною аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладення принципів наукових положень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, змістом, обсягом та оформленням дисертаційна робота Лазирського Вячеслава Олексійовича «Клініко-експериментальне обґрунтування вибору реконструктивно-відновних операцій після комбінованої гастректомії» повністю відповідає пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету міністрів України №567 від 24.07.2013 року та №656 від 19.08.2015 року, що пред'являються до докторських

дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

Офіційний опонент

Головний науковий співробітник
відділу хірургії підшлункової залози та
реконструктивної хірургії жовчовивідних
проток і лапароскопічної хірургії
ДУ «Національний інститут хірургії та
трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України,
член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор

