

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Шапринського Володимира Олександровича на дисертаційну роботу Битяка Сергія Юрійовича «Лікування і профілактика ускладнень у хворих з неспроможністю швів стравохідних анастомозів» подану до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.600.01 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 - хірургія.

### 1. Актуальність дослідження

Операції на стравоході були і залишаються найбільш складною та невирішеною проблемою торакоабдомінальної хірургії. На сьогодні резекції та реконструктивні операції на порожнистих органах верхніх відділів шлунково-кишкового тракту становлять 12 %-15 % від всіх оперативних втручань на органах черевної порожнини. З ряду причин, одним з найбільш частих та загрозливих ускладнень, є неспроможність швів органних анастомозів, що розвивається при планових оперативних втручаннях у 4 % - 7 % випадків, та при екстрених операціях досягає 18 % - 22 %.

Дослідження, які присвячені профілактиці та лікуванню неспроможності анастомозів шлунково-кишкового тракту, свідчать про невирішеність проблеми на сьогоднішній день. Вікові особливості пацієнтів (переважно похилого та старечого віку), котрі мають супутню патологію і які піддаються оперативним втручанням на стравоході і шлунку ускладнюють післяопераційний перебіг і збільшують ризик на неспроможність швів органних анастомозів. На сьогодні існує дві протилежно різні тактики ведення даної категорії хворих: консервативна із застосуванням трансназального зонда та активна хірургічна з проведенням якомога раннього після встановлення неспроможності швів повторного оперативного втручання. В сучасній літературі з'явилися повідомлення про застосування в умовах неспроможності швів анастомозу та запалення навколишніх тканин неінвазивних та малоінвазивних втручань (ендоскопічного стентування), що значно покращують результати лікування

цієї категорії хворих. Аналіз літератури, присвяченої інфекційним ускладненням після операцій з накладанням стравохідних анастомозів, показує, що в даній проблемі також існує ряд невирішених питань: обмежені підходи прогнозування розвитку гнійно септичних ускладнень в ранньому післяопераційному періоді при допомозі існуючих методів; не відпрацьовані діагностичні схеми з використанням цитокінів та молекул адгезії, що дозволяють проводити ранню діагностику розвитку гнійних ускладнень в ранньому післяопераційному періоді, мало вивчений ефект від застосування імуномодельючої терапії при веденні хворих з гнійно септичними ускладненнями, особливо після операцій з приводу раку шлунку. Усе вищевказане вимагає подальшого поглибленого вивчення цих питань.

Тому тема, яку вибрав дисертант є надзвичайно актуальною, теоретично та практично значимою.

## **2. Зв'язок теми дисертації з державними науковими програмами і темами**

Дисертаційна робота виконана в ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України» і є фрагментом комплексної НДР П.03.14 «Розробити хірургічну тактику при рубцевих стриктурах стравоходу з використанням трансхіатальної езофагопластики шлунком» (№ державної реєстрації 0114U000084).

## **3. Наукова новизна досліджень та отриманих результатів**

В представленому дисертаційному дослідженні вперше теоретично обгрунтовано і клінічно визначено тактику клініко-інструментальної діагностики і лікування пацієнтів з неспроможністю стравохідно органних анастомозів.

Розроблені нові та оптимізовані існуючі методи встановлення внутрішньостравохідних стентів, а також способи корекції технічних ускладнень стентування.

Удосконалено та впроваджено в клінічну практику новий лікувально - діагностичний алгоритм для хворих з неспроможністю стравохідних анастомозів, що включає диференційований підхід та застосування мінімально інвазивних методів хірургічного лікування.

Проведено оцінку безпосередніх та відділених результатів комплексного лікування хворих з неспроможністю стравохідних анастомозів.

Доведено, що застосування стравохідних стентів, що само розширюються, радикально вирішують проблему лікування пацієнтів з неспроможністю стравохідних анастомозів.

#### **4. Теоретичне значення отриманих результатів.**

Основні наукові положення дисертації мають важливе теоретичне значення. Доповнено наукові дані що до динаміки концентрації ІНФ-у, ІЛ-4, ІЛ-6 та Е-селектину, які є прогностично достовірними при діагностиці розвитку ранніх гнійно-септичних ускладнень. Впровадження аналізу змін рівня цитокінів та молекул адгезії дозволяє виявити пацієнтів групи ризику розвитку ранніх післяопераційних ускладнень.

На підставі проведеного дослідження виявлені передумови розвитку імунодефіцитного стану, на що вказує зниження експресії диференційованих маркерів CD на Т-хелперні (CD4 ). А зниження індексу завершеності фагоцитозу та індексу стимуляції вказує на недостатність бар'єрної функції.

Все вище викладене розширює наші поняття, що до патогенезу неспроможності швів та ранньої діагностики виявлення неспроможності швів стравохідно-органних анастомозів.

#### **5. Практичне значення отриманих результатів.**

У представленому дисертаційному дослідженні запропонований і адаптований до потреб практичної охорони здоров'я алгоритм організаційних, діагностичних та лікувально-тактичних заходів що до лікування неспроможності стравохідно-органних анастомозів.

Розроблено практичні рекомендації щодо вибору тактики хірургічного лікування неспроможності стравохідних анастомозів. Диференційоване впровадження різних мінімально інвазивних методів при лікуванні хворих даної категорії дозволило поліпшити показники ефективності лікування та зменшити кількість складних травматичних оперативних утручань.

Визначено найбільш ймовірні збудники інфекційних ускладнень в різні періоди лікування, розроблений диференційований підхід до вибору схем емпіричної антимікробної терапії.

Встановлено, що використання стравохідних стентів, що само розширюються, є методом вибору у лікуванні такого ускладнення як неспроможність стравохідного анастомозу.

Аналіз динамічних змін концентрацій цитокінів та молекул адгезії дозволяє раніше і з більшою вірогідністю діагностувати розвиток ранніх гнійно-септичних ускладнень в післяопераційному періоді.

Використання стравохідних стентів за розробленими автором у ході виконання дисертаційної роботи методів і способів корекції технічних ускладнень стентування, а також за умови дотримання показань та протипоказань до стентування дозволяє якісно поліпшити медичну допомогу хворим з неспроможністю стравохідних анастомозів.

Результати досліджень впроваджено в роботу торако-абдомінального відділення ДУ “Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України”, Харківської міської лікарні швидкої медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова. Основні положення проведених досліджень використовуються в навчальному процесі на кафедрі хірургії №1 ХНМУ.

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

Представлена дисертаційна робота ґрунтується на узагальненні клініко-лабораторних показників і результатів лікування 84 хворих, які перенесли

хірургічні втручання на базі ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМНУ» та Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. О.І. Мещанінова з 2009 по 2017 років з розвитком в післяопераційному періоді ускладнень у вигляді неспроможності швів стравохідного анастомозу.

Дисертаційна робота викладена на 180 сторінках комп'ютерного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Робота ілюстрована 20 рисунками та 34 таблицями. Список використаної літератури містить 228 джерел, з яких 106 – кирилицею та 122 – латиницею.

У **Вступі** досить повно визначена актуальність проблеми. Чітко сформульована мета дослідження. Логічно впливають 6 поставлених завдань дослідження. Конкретно визначено положення наукової новизни теоретичне і практичне значення здобутих результатів. Акцентовано увагу на невирішеності інструментальних методів лікування неспроможності стравохідних анастомозів з використанням ендоскопічного стентування.

У розділі «**Огляд літератури**», який структурно складається з 4 підрозділів автором чітко висвітлені питання неспроможності стравохідних анастомозів. Дисертант доводить, що успіх лікування неспроможності швів стравохідних анастомозів залежить від багатьох факторів, основними з яких є: етіологія неспроможності, своєчасність діагностики, наявність супутніх захворювань і загальний стан хворого, а також обсяг і повнота виконаного хірургічного втручання. Тривале інфікування середостіння і плевральної порожнини призводить до прогресування ознак ендогенної інтоксикації і розвитку системної запальної реакції аж до септичного шоку. Мінімально інвазивна хірургія стравоходу стала кращим підходом в багатьох випадках, однак її роль в діагностиці та лікуванні неспроможності швів стравохідних анастомозів потребує подальшого клінічного дослідження.

Різні ендоскопічні методи (дренування, установка стентів що самі

розширюються) застосовуються індивідуально щодо певної клінічної ситуації і залежать від досвіду і володіння хірургом даної методики.

Аналіз літератури, присвяченої інфекційним ускладненням після операцій з накладанням стравохідних анастомозів, показує, що в даній проблемі також існує ряд невирішених питань: обмежені підходи прогнозування розвитку гнійно септичних ускладнень в ранньому післяопераційному періоді за допомогою існуючих методів; не відпрацьовані діагностичні схеми з використанням цитокінів та молекул адгезії, що дозволяють проводити ранню діагностику розвитку гнійних ускладнень в післяопераційному періоді, особливо у онкологічних хворих; мало вивчений ефект від застосування імуномодельючої терапії при веденні хворих з гнійно септичними ускладненнями, особливо після операцій з приводу раку шлунку.

Таким чином, діагностика та лікування неспроможності швів стравохідних анастомозів залишаються досить актуальною і невирішеною до кінця проблемою в хірургії травного тракту. В кінці розділу наведено узагальнення літературних даних, в якому у лаконічній формі визначено найбільш актуальні проблеми неспроможності стравохідно органних анастомозів та обґрунтовано їх вирішення.

У другому розділі «Матеріали і методи досліджень», який викладений на 20 сторінках представлені клінічна характеристика хворих, методи дослідження та оцінка результатів лікування.

В дисертації представлені результати обстеження і лікування 84 пацієнтів які перенесли хірургічні втручання на базі ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМНУ» та Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. О.І. Мещанінова з 2009 по 2017 рік з розвитком в післяопераційному періоді ускладнення у вигляді неспроможності швів стравохідного анастомозу.

У відповідності з поставленими завданнями всі хворі були розподілені на 2 клінічні групи. Першу групу (групу порівняння) склав 41 (48,8%) хворий. Друга група (основна) - 43 (51,2%) хворих.

У хворих першої (групи порівняння) застосовувалися консервативна (з застосуванням трансназального зонду) та оперативна (виконання повторного оперативного втручання одразу після підтвердження неспроможності швів анастомозу), а у пацієнтів другої (основної) групи - мініінвазивне хірургічне лікування з використанням сучасних ендоскопічних технологій - стентування.

Загальними принципами лікування хворих після стентування зони неспроможності анастомозу були: 1) повне закриття дефекту (герметизація) в зоні неспроможності, 2) адекватне дренування ділянки неспроможності, 3) забезпечення адекватного ентерального харчування за умов достатньої герметизації зони неспроможності, 4) антибактеріальна та інтенсивна інфузійна терапія, спрямовані на корекцію водно-електролітного, білкового та енергетичного балансу.

Кількість хворих достатня для достовірного статистичного аналізу результатів обстежень та формулювання висновків. Результати дисертаційної роботи базуються на сучасних і високоінформативних методах дослідження. Автор застосував оцінку даних об'єктивного обстеження, яке доповнював загальноклінічними, біохімічними, методами дослідження та спеціальними. В роботі використано сучасні методи статистики.

**Третій розділ** «Клінічні прояви та особливості діагностики у хворих з неспроможністю стравохідних анастомозів», структурно складається з 3 підрозділів та викладений на 20 сторінках. Автор акцентує увагу на виявленні помилок в діагностиці неспроможності стравохідних анастомозів в залежності від їх локалізації в післяопераційному періоді, та створення алгоритму діагностики. Особливості перебігу захворювання, неправильна інтерпретація даних додаткових методів дослідження призводять до затримки в діагностичному пошуку основної патології, що в свою чергу затягує отримання пацієнтами необхідного хірургічного лікування.

Дисертант підкреслює, що клінічні прояви неспроможності швів стравохідних анастомозів мінливі, тому ускладнення часто маскується під

пневмонію, спонтанний пневмоторакс, гідро пневмоторакс, абсцес легені, інфаркт міокарда, гострий панкреатит, гострий холецистит, розшарування аневризми аорти, тромбоемболію легеневої артерії, перикардит, мезентеріальний тромбоз, діафрагмальну грижу, інфаркт селезінки, спонтанну емфізему середостіння. Класичними методами діагностики неспроможності швів стравохідних анастомозів були ендоскопічний та рентгенівський метод з контрастуванням стравоходу, проте, все частіше фахівці приділяють увагу спіральній комп'ютерній томографії, використуваної для оцінки стану навколишніх тканин та органів. Важливим аспектом при діагностиці є встановлення етіологічного фактору, так як це впливає на кінцевий результат. В кінці другого розділу є коротенький підсумок всього.

Розділ інформаційно насичений рисунками, таблицями, цифровим матеріалом і побудований методично. Написаний детально, переконливо і доказово.

**Четвертий розділ** присвячений дослідженню рівня цитокінів та молекул адгезії у хворих в до- та післяопераційному періоді та зміни імунного статусу у хворих з неспроможністю швів стравохідних анастомозів, структурно складається з двох підрозділів.

В цьому розділі дисертант провів глибокий кореляційний аналіз біохімічних показників Е-селектину та ІНФ- $\gamma$  в передопераційному періоді за методом Спірмена і виявив зворотню залежність, також зворотний зв'язок спостерігався в перший післяопераційний день між ІЛ-6 та ІЛ-4. Оцінка концентрацій ІНФ -  $\gamma$  та Е-селектину вже в передопераційному періоді допомагає виявити пацієнтів, які входять до групи ризику розвитку гнійно-септичних ускладнень. Встановлено, що концентрації ІНФ-  $\gamma$ , ІЛ-4, ІЛ-6 та Е-селектину, які вже в 1-3 добу є прогностично достовірними при діагностиці розвитку гнійно-септичних ускладнень. Найбільш достовірними є зміни концентрацій ІЛ-6 та Е селектина.

Дисертантом встановлено, що високі концентрації ІНФ- $\gamma$  в



післяопераційному періоді, які перевищують передопераційні показники в 10 разів, є прогностичними в діагностиці розвитку гнійно-септичних ускладнень, зокрема таких, як неспроможність швів стравохідних анастомозів на до клінічній фазі розвитку. Узагальнюючи дані про вивчення імунітету у досліджуваних хворих, автор стверджує, що неспроможність швів стравохідних анастомозів супроводжується змінами усіх ланок імунітету з його стимуляцією за автоімунним типом. Ці зміни можуть бути важливою ланкою гіперпроліферативних процесів.

У хворих основної групи яким проводили ендоскопічне стентування зони неспроможності стравохідного анастомозу за методикою клініки, нормалізація, як клітинної так і гуморальної ланки імунітету проходить в більш стислі терміни, що свідчить про фізіологічність, ефективність та малотравматичність самої методики у даної категорії хворих.

В кінці розділу написаний коротенький підсумок. Загалом розділ написано детально переконливо і статистично доведено, крім цього розділ містить багато таблиць, рисунків, що дає кращу можливість сприймати матеріал. Розділ побудований методично і доказаво. Принципових зауважень не має.

У **п'ятому розділі** дослідження приділена увага особливостям хірургічної тактики у хворих досліджуваних груп.

У пацієнтів основної групи 43 (51,2%), застосовували мініінвазивне хірургічне лікування з використанням сучасних ендоскопічних технологій - стентування. У 25% пацієнтів при ендоскопічному дослідженні був візуалізований дефект що займав менш 1/4 діаметра органу, що з'єднані анастомозом, у 75% до 1/3 діаметра.

Надійна герметизація зони анастомозу забезпечувала оптимальні умови загоєння дефекту, і дозволяла відразу почати адекватне ентеральне харчування з достатнім надходженням білка та калорій. Відсутність негативного впливу зонда на функцію верхніх дихальних шляхів та рецепторні центри носоглотки, а також відсутність обмежень фізичної активності сприяють

кращому сприйняттю стентування пацієнтом та ранньої функціональної адаптації, а також дозволяла провести адекватну підготовку до оперативного лікування в разі великого дефекту та відсутності позитивної динаміки.

У разі пізньої діагностики неспроможності та наявності місцевих ускладнень стентування проводили в повному обсязі лікувальні заходи пов'язані з затіканнями в зоні неспроможності та розвитком місцевого перитоніту.

У хворих групи порівняння (41 - 48,8%) застосовувалися консервативна (з застосуванням трансназального зонду) та оперативна (виконання повторного оперативного втручання одразу після підтвердження неспроможності швів анастомозу) тактика.

Розділ також написано детально переконливо і статистично доведено, крім цього розділ містить таблиці, якісні рисунки, що дає кращу можливість сприймати матеріал. Розділ побудований методично і доказаво. Цей розділ цікавий саме клініцистам.

**Шостий розділ** узагальнення та оцінка отриманих результатів дослідження, автор підвів логічний підсумок наукової роботи і обґрунтування основних положень дисертації, які критично порівнюються з результатами лікування у пацієнтів груп дослідження та літературними даними.

Крім того, ефективність лікування вивчена з застосуванням загальновизнаних методів: фізичний статус хворих оцінювали за шкалою ECOG і шкалою Карновського, оцінювали ступінь дисфагії. Також вивчали ускладнення стентування та летальність.

З 43 пацієнтів основної групи, з неспроможністю стравохідних анастомозів, після встановлення стента, герметизація дефекту анастомозу досягнута у 38 (88,7%). У строки спостереження через 1 тиждень у хворих відзначено позитивну динаміку: фізичний статус достовірно поліпшився: за шкалою ECOG – з  $(3,7 \pm 0,1)$  до  $(2,1 \pm 0,2)$  бали ( $p < 0,001$ ), за шкалою

Карновського – з  $(22,6 \pm 0,4)$  до  $(44,0 \pm 3,1)$  % ( $p < 0,001$ ). Померли 2 (4,6%) хворих (через ускладнення, не пов'язані зі стентуванням).

У хворих групи порівняння, яким здійснене хірургічне та консервативне лікування, результати лікування були значно гіршими: показники фізичного статусу за шкалою ECOG – з  $(3,2 \pm 0,2)$  до  $(3,6 \pm 0,1)$  бали ( $p < 0,05$ ), за шкалою Карновського – з  $(21,4 \pm 1,4)$  до  $(18,6 \pm 2,8)$  % ( $p < 0,05$ ). Померли 14 (34,1%) хворих.

Таким чином, дисертант доводить, що використання стентів при неспроможності анастомозів після операцій на стравоході сприяє значному (з 34,1 до 4,6 %) зменшенню смертності хворих.

Крім того автор вивчав характер мікробного пейзажу в ділянці НСА з урахуванням їх чутливості до антибактеріальних препаратів, і була розроблена схема емпіричної антибактеріальної терапії, що застосовувалась у пацієнтів основної групи.

Стентування стравоходу стентами що самі розширюються з покриттям та антирефлюксними клапанами є методом вибору при лікуванні пацієнтів з неспроможністю стравохідних анастомозів (езофагогастро, езофагоєюноанастомоз) та дозволяє уникнути травматичних операцій, особливо у ослаблених хворих, а також дозволяє врятувати життя хворим при цих грізних ускладненнях.

Шість висновків повністю відповідають змісту дисертації, конкретні, базуються на результатах роботи, обґрунтовані і свідчать про досягнення мети і завдань дисертаційного дослідження. Після висновків йдуть практичні рекомендації.

Список літератури складає 228 найменувань, з яких налічує 122 вітчизняних та 106 зарубіжних авторів, оформлений відповідно до ДАК України і більшість джерел використано в основному за останні 5-7 років.

## **7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

Автореферат повністю відповідає змісту дисертації і відображає основні положення дослідження. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць: 7 статей у фахових виданнях, 6 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 2 патенти України на винахід.

## **8. Недоліки дисертації щодо їх змісту і оформленню.**

Принципових недоліків щодо наукового обґрунтування основних положень дисертаційного дослідження немає. Проте є ряд зауважень стосовно великої кількості цифрового матеріалу, таблиць, зустрічаються поодинокі орфографічні помилки, під деякими фото підписи малюнок. Але всі вище викладені зауваження не є принциповими та не знижують цінність наукових досліджень.

В плані продовження наукової дискусії бажано почути від Вас відповідь на деякі запитання:

- Чи залежав спосіб установки стента від розміру та форми дефекту стравохідного анастомозу?
- Чи проводилося місцеве лікування у хворих після стентування?

## **9. Рекомендації щодо практичного використання дисертаційного дослідження.**

Результати досліджень, що отримав автор в ході їх клінічного впровадження свідчать про високу ефективність запропонованих лікувально-діагностичних, профілактичних програм. Тому все вище викладене дає підстави рекомендувати до застосування запропоновані методи хірургічного лікування хворих на неспроможність швів стравохідних анастомозів у відділеннях спеціалізованого профілю, а також для впровадження у навчальний процес для студентів вищих медичних закладів, і лікарів системи післядипломної підготовки.

## 10. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Битяка Сергія Юрійовича «Лікування і профілактика ускладнень у хворих з неспроможністю швів стравохідних анастомозів», яка 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 важливу практичну задачу – покращення результатів лікування хворих з неспроможністю швів стравохідних анастомозів.

За актуальністю обраної теми, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною, методичним рівнем дослідження, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, повнотою висвітлення отриманих результатів в публікаціях, робота відповідає п.11 « Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 що до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор Битяк С. Ю. заслуговує присудження ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

**Завідувач кафедри хірургії №1  
з курсом урології Вінницького  
національного медичного університету  
ім. М.І. Пирогова МОЗ України  
доктор медичних наук, професор**

**В.О.Шапринський**



Підпис Шапринського  
завіряю Шапринського  
ст.інсп. відділу кадрів  
Вінницького національного  
медичного університету  
М. І. Пирогова  
Шапринського  
" 20\_\_ р.