

ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертацію Меркулова Андрія Олексійовича
«Профілактика післяопераційних ускладнень при резекціях прямої
кишки», подану 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**

Актуальність обраної теми дисертації. Актуальність дисертаційної роботи обумовлена неухильним зростанням захворюваності на рак прямої кишки, який на сьогодні займає 3 місце серед пухлин шлунково-кишкового тракту і 7 – в структурі злоякісних новоутворень всіх локалізацій. Прихований перебіг захворювання на ранніх стадіях розвитку, певні труднощі в діагностиці захворювання ведуть до високої частоти запущених випадків і внаслідок цього до високої летальності впродовж 1 року. Сучасні вимоги до хірургічних втручань при раку прямої кишки надзвичайно високі. В якості однієї з цілей оперативного лікування, поряд з безумовним дотриманням онкологічних принципів, розглядається збереження сфінктерного апарату прямої кишки. Слід підкреслити, що на сьогодні немає єдиної думки про тактику і стандарти лікування раку прямої кишки, роль і місце оперативного лікування при ускладнених його формах, профілактику післяопераційних ускладнень. Не розроблені питання, що стосуються досягнення компромісу між прагненням до виконання сфінктерозберігаючих операцій і радикальністю видалення пухлини. В даний час приділяється велика увага питанням відновлення втрачених функцій організму через агресивне втручання в складній анатомічній області. І в першу чергу, це стосується замикальної функції прямої кишки, на користь чого говорить розширення показань для виконання сфінктерозберігаючих операцій при низьких локалізаціях пухлини. Однак, незважаючи на вдосконалення хірургічних методик, досить високим залишається відсоток різних післяопераційних ускладнень, лікуванню та профілактиці яких і присвячене дане дослідження.

Метою роботи було поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на об'ємні новоутворення прямої кишки шляхом розроблення комплексу хірургічних заходів при її передній резекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами Дисертаційна робота виконана відповідно до наукової тематики ДУ "Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України" і вона є фрагментом НДР ВН.4.03 «Вдосконалення техніки і тактики лікування та профілактики зовнішніх кишкових нориць» (№ державної реєстрації 0103U003188).

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів. Автором визначені і доповнені наукові дані про патофізіологічний механізм розвитку синдрому низької передньої резекції при хірургічному лікуванні раку прямої кишки.

Уточнені наукові дані зміни на ультраструктурному рівні клітинних органел залежно від тривалості ішемії, що при електронно-мікроскопічному дослідженні проявлялось лізисом ядерної мембрани, мембран гранулярної ендоплазматичної мережі й мітохондрій. Доведено що аналіз частотних параметрів спротиву стінки кишки електротоку перемінної напруги відображає ступень порушень кровопостачання тканин, - встановлено що при співвідношенні частот 100 Гц і 1000Гц 6,5: 1 і менше кишка зберігає свою життєздатність, а показник 7:1 і більше вказує на незворотні зміни тканин кишкової стінки.

Доповнено та уточнено наукові дані про зміни імунітету та виявлено у ході імунологічного дослідження, що підвищення вмісту маркерів диференціювання CD2+, CD3+, CD4+, CD8+, лімфоцитотоксичності, ЦК і пептидів середньої молекулярної маси, а також експресії маркерів цитотоксичності CD175S+ I CD40+з достатньою достовірністю свідчить про можливість прогнозування неспроможності анастомозу.

Доведено, шляхом оцінки безпосередніх та віддалених результатів комплексного лікування хворих які перенесли низькі резекції прямої кишки, що застосування авторських розробок скорочує кількість ускладнень з 19,7%

до 10,2% та підвищує ступінь адаптації пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді з 80,0% до 89,6%.

Значення результатів дисертаційного дослідження для теоретичної та практичної медицини. Автором розроблено та впроваджено в практику спосіб відновлення резервуарної функції прямої кишки при передніх резекціях, у якому підвищення ефективності відновлення резервуарної функції прямої кишки при її передній резекції обумовлено тим, що кінцевий вигляд триампульного товстокишкового резервуару має подібну з прямою кишкою анатомічну структуру та відновлює резервуарні властивості достатньою мірою. (Патент України №73924). Запропоновано спосіб дренажу малого таза при низьких резекціях прямої кишки, що забезпечує достатню дренажну й бар'єрну функцію (Патент України №80993). Розроблено та запропоновано спосіб відновлення кишкової безперервності у хворих з короткою куксою прямої кишки, основною перевагою якого є запобігання травмування органів малого таза при можливому спайковому процесі (Патент України №90215). Розроблено та впроваджено в практику хірургічний інструмент, використання якого дозволяє не тільки запобігти дотику до прилеглих тканин та їх травмування голкою, але й прискорити виконання ушивання (Патент України № 78034).

Використання розробленої програми комплексної хірургічної тактики у хворих із об'ємними новоутвореннями прямої кишки сприяло покращенню результатів хірургічного лікування та зменшенню кількості післяопераційних ускладнень у найближчому післяопераційному періоді.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну практику відділень хірургії ДУ «ІНЗ ім. В.Т. Зайцева НАМН України», відділення хірургії ДУ «Харківська обласна клінічна травматологічна лікарня», Харківської МКЛ швидкої та невідкладної допомоги ім. О.І. Мещанинова, КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №2 ім.проф. О.О. Шалімова, КЗОЗ «Харківська міська багатопрофільна клінічна лікарня №17, а також використовується у навчальному процесі кафедри хірургії №1 Харківського національного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертаційної роботи. Автор провів аналіз і статистичну обробку одержаних результатів, достовірність яких не викликає сумнівів, та базується на достатній кількості експериментальних та клінічних спостережень, інструментальних і лабораторних досліджень з використанням сучасних методик. Основні положення дисертації послідовно сформульовані та детально обґрунтовані. Висновки та рекомендації логічно витікають із одержаних результатів дослідження і відповідають завданням дослідження.

Повнота викладення матеріалів дисертації в публікаціях. Основні положення дисертації викладені в 19 публікаціях, з них – 8 статей у фахових виданнях України, 4 – у закордонних виданнях, отримано 4 патенти України, 3 роботи у вигляді тез конференцій. Запропоновані методи профілактики післяопераційних ускладнень внесено до Реєстру медико-біологічних нововведень. Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації і за своєю структурою та змістом відповідає вимогам щодо авторефератів кандидатської дисертації.

Структура, зміст і оформлення дисертації. Дисертація, викладена на 125 сторінках тексту комп'ютерного набору, складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 28 рисунками, містить 53 таблиць. Список використаної літератури містить 266 джерел, з них 121 – кирилицею і 145 – латиницею. Робота за формальними ознаками відповідає вимогам ДАК України.

У вступі достатньо переконливо доведена актуальність теми і мети дослідження – «поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на об'ємні новоутворення прямої кишки шляхом комплексу хірургічних заходів при її передньої резекції».

В огляді літератури, розподіленім на 3 підрозділи, представлені відомості що до епідеміології рака прямої кишки та сучасних методів оперативних втручань. Особлива увага приділена синдрому низької передньої резекції

прямої кишки та існуючим підходам профілактики його виникнення, а також післяопераційним ускладненням і їх запобіганню та лікуванню. Відомості представлені в аналітичному плані і віддзеркалюють сучасний стан проблем що обговорюються в праці.

Матеріали та методи дослідження. Робота має клініко-експериментальний характер. Експериментальна частина здійснена на 72 білих щурах популяції Вістар на яких вивчався характер частотних параметрів спротиву стінки кишки електротоку перемінної напруги для оцінки ступеню порушень кровопостачання тканин. Для цього використовувався цифровий мультиметр фірми Siglent (USA).

Клінічна складова включає вивчення результатів лікування 120 хворих на рак прямої кишки в ДУ "Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України". Із них 61 особа склала групу порівняння, до якої залучено пацієнтів, оперованих у 2000-2009 рр. за «традиційними методиками», а 59 пацієнтів, що були оперовані у 2010-2016 рр., з використанням запропонованих автором методик, склали основну групу. Хворі обох груп були рандомізовані при включенні в дослідження і за ключовими ознаками є співставними.

Дослідження включали загальноклінічні методики, лабораторні ендоскопічні, морфологічні (гістологічні, електронно-мікуроскопічні), рентгенологічні (в тому числі КТ), ультразвукові методи. Також проведений комплекс імуноферментних, імунофлуорисцентних, імуногістохімічних електро-фотометричних турбодіметричних, мікроскопічних досліджень. Віддаленні результати оцінювалися за допомогою опитувальника якості життя пацієнтів розробленого на базі відомого стандарту SF-36. Дизайн роботи, застосовані інформативні методики досліджень і їх статистичний аналіз дозволили забезпечити високу достовірність отриманих результатів і зроблених висновків.

Завданням експерименту (розділ 3) була розробка способу визначення життєздатності кишки для оцінки можливості і безпеки анастомозування. При експериментальному моделюванні ішемії кишки встановлені тимчасові інтервали критичної ішемії, - ішемія кишки щурів в інтервалі до 10 хвилин включно не викликала незворотних патологічних змін, а при терміні протягом 15 хвилин і більше спричиняла суттєві зміни кишкової стінки, які проявляються на ультраструктурному рівні лізисом мембранних систем клітини і, в деяких випадках, повним розпадом клітин з виходом цитоплазматичних органел і некротичних мас у просвіт капілярів. Відновлення кровопостачання в таких спостереженнях не призводило до відновлення внутрішньоклітинних структур. Вивчення в експерименті ступеня порушення кровопостачання кишкової стінки шляхом оцінки електричних параметрів виявило характерні їх зміни, що виникають залежно від значень на частотах 100 і 100000 Гц. Доведено що дані частотних параметрів спротиву стінки кишки електричного струму перемінної напруги відображають ступень порушень кровопостачання тканин, - встановлено що при співвідношенні частот 100 Гц і 1000 Гц 6,5: 1 і менше кишка зберігає свою життєздатність, а показник 7:1 і більше вказує на незворотні зміни тканин кишкової стінки. Такі результати засвідчили доцільність використання методики при визначенні можливості формування колоректального анастомозу.

Клінічний фрагмент дисертації, який включав вивчення результатів лікування 120 хворих був представлений в трьох розділах роботи. Аналіз даних показав що найбільш тяжким раннім післяопераційним ускладненням була недостатність колоректального анастомозу, що і обумовило значну увагу автора цьому питанню. Для прогнозування ймовірності неспроможності анастомозу було вивчено ряд параметрів систем гомеостазу, що дозволило визначити інформативні показники ризику виникнення ускладнень неспроможності до яких належало зниження популяції Т-лимфоцитів, підвищення експресії маркерів цитотоксичності, наявність проліну і підвищення концентрації оксіпроліну в сечі. На підставі цього була розроблена прогнозна бальна шкала ризику ускладнень: низького ризику, середнього та

високого. Це, а також субопераційна оцінка кровопостачання кишки зони анастомозу, послугувало основою для розробки заходів попередження недостатності анастомозу та ускладнень останнього. Зокрема, використовувалась запропонована методика дренивання зони анастомозу із 2-х точок (на яку отриманий патент України на корисну модель). Такий підхід дозволив суттєво знизити відсоток гнійно-септичних ускладнень.

Особливе значення було приділено покращенню віддалених результатів резекції прямої кишки шляхом зменшення проявів синдрому низької резекції, для чого використовувався оригінальний спосіб колопластики з формуванням триампульного товстокишкового резервуару. Застосування його, як засвідчили дані проведеного дисертантом опитування, дозволило значно поліпшити функцію кишечника і якість життя хворих. Вивченні віддалених результатів показало, що адаптація пацієнтів до перенесеної резекції прямої кишки, починає спостерігатися вже через один місяць, значна динаміка зберігається до півроку, і через рік становить 89,6%.

Детальна аналітична оцінка автором проведених ним досліджень і отриманих результатів засвідчує, що поставлені в роботі завдання, дозволили внести вагомий вклад в вирішення актуальної теми сучасної хірургії та онкології - поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на рак прямої кишки шляхом застосування нових науково обґрунтованих розробок методів профілактики післяопераційних ускладнень при резекціях прямої кишки.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення. В цілому, дисертація та автореферат оформлені відповідно до вимог ДАК України, автореферат повністю відображає зміст дисертації. Дисертація достатньо ілюстрована: таблиці, діаграми, фотографії і рисунки змістовні, відповідають контексту і відображають результати дослідження.

У роботі мають місце і недоліки, які можна представити у вигляді наступних зауважень:

1. В роботі зустрічаються окремі стилістичні похибки, що однак не впливає на її аналіз.

2. В розділі 2 не вказано дані щодо застосування у пацієнтів, включених в дослідження, методів променевої чи хіміопроменевої підготовки.

Слід підкреслити, що означені зауваження не мають принципового характеру, не знижують цінності та актуальності дисертаційної роботи.

В процесі ознайомлення із роботою виникли окремі запитання:

1. Чи використовувалась в Ваших спостереженнях променева чи хіміопроменева терапія?

2. Як формували колоректальний анастомоз у пацієнтів при застосуванні розробленої модифікації колопластики з формуванням триампулярного резервуару?

3. Чи проводилась рентгенконтрастна оцінка функції триампулярного резервуару у віддаленому періоді, і, якщо так, то який спостерігався результат?

4. Який принцип формування груп хворих із ризиком несприятливого перебігу захворювання застосовувався?

5. У хворих яких груп застосовували протективну ентеростому, в тому числі у пацієнтів із формуванням триампулярного резервуару?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Результати дисертаційної роботи доцільно використовувати у лікувальній роботі хірургічних відділень та спеціалізованих центрів закладів Міністерства охорони здоров'я України, які надають хірургічну допомогу хворим з новоутвореннями прямої кишки, а наукові положення – у навчальному процесі вищих навчальних закладів.

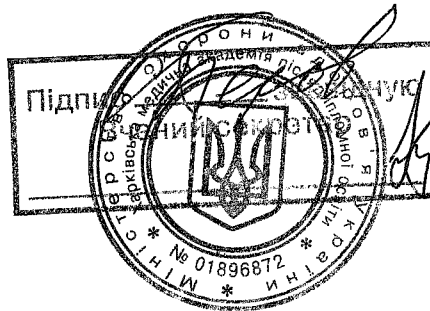
Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Дисертація Меркулова Андрія Олексійовича «Профілактика післяопераційних ускладнень при резекціях прямої кишки», розв'язує важливе науково-практичне завдання - поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на об'ємні новоутворення прямої кишки шляхом розроблення комплексу хірургічних заходів при її передній резекції і за своєю актуальністю, науковою новизною та

практичним значенням повністю відповідає вимогам п.11 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р.), а сам автор заслуговує на присудження ступеню кандидата медичних наук за фахом 14.01.03 – «Хірургія».

Офіційний опонент:

професор кафедри хірургії та проктології ХМАПО
доктор медичних наук,

професор



С.Г. Белов

10.05. 2018 р.