

ВІДГУК

Офіційного опонента доктора медичних наук, професора Цівенка О.І. на дисертаційну роботу Меркулова Андрія Олексійовича «Профілактика післяопераційних ускладнень при резекціях прямої кишки» (клініко-експериментальне дослідження), поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.01 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.03 – хірургія.

Актуальність теми дисертації. Згідно статистичних даних, рак прямої кишки (РПК) відноситься до найбільш поширених злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту, зі стійкою тенденцією до зростання показників захворюваності, як у більшості економічно розвинутих країн світу так і в Україні. Однак, за останніми даними Національного канцер-реєстру України у 2016 році захворюваність на РПК та летальність в порівнянні з 2015 роком зменшились на 1,9 і 0,4 та склали 18,8 і 11,3 на 100 тис. населення відповідно. Але на жаль, ці дані значно перевищують світові стандартизовані показники.

На сьогоднішній день загально прийнятим методом, що дозволяє сподіватися на радикальне лікування, незалежно від форми перебігу та поширеності пухлинного процесу, залишається хірургічний. Вибір конкретного методу лікування та різновиди втручання визначаються розташуванням пухлини щодо анального жому, глибиною інвазії в стінку кишки і навколишні структури, стадією онкологічного процесу і загальним станом хворого. При операціях на прямій кишці особливе значення надається можливості збереження анального сфінктера, що і визначає подальшу якість життя пацієнта. Наукові дослідження що до поширення пухлинного процесу в прямій кишці в дистальному напрямку, вдосконалення оперативної техніки, широке використання циркулярних ендостеплерів дало можливість розширити показання до виконання сфінктерозберігаючих операцій і впровадити в хірургічну практику низькі та ультра низькі резекції прямої кишки. Але виконання операцій в

анатомічно несприятливих умовах значно збільшили ризик розвитку неспроможності швів колоректального анастомозу, а в подальшому на тлі втрачених фізіологічних функцій прямої кишки до синдрому низької передньої резекції прямої кишки.

Все вище зазначене свідчить про значну актуальність наукових пошуків присвячених лікуванню РПК. У зв'язку з багатьма невирішеними і дискусійними питаннями патогенезу та профілактики неспроможності швів кишкових анастомозів і синдрому низької передньої резекції прямої кишки виконана дисертаційна робота є своєчасною й актуальною, як в теоретичному, так і в практичному аспектах. Методи дослідження, які було використано в дисертаційній роботі є сучасними, високоінформативними і відповідають принципам доказової медицини. Поставлені автором завдання були повністю вирішені в результаті дослідження.

Новизна виконаної роботи підтверджена документально наявністю патентів України.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано відповідно до наукової тематики ДУ "Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України", вона є фрагментом НДР ВН.4.03 «Вдосконалення техніки і тактики лікування та профілактики зовнішніх кишкових нориць» (№ державної реєстрації 0103U003188).

Наукова новизна отриманих результатів та положень дисертації.

Дисертаційна робота є комплексним клініко-експериментальним дослідженням хворих на РПК.

В роботі дістало подальший розвиток вивчення патогенезу та профілактики неспроможності швів кишкових анастомозів. Вперше на підставі експериментальних даних визначено ступінь порушення кровопостачання кишкової стінки при різнотривалій ішемії в залежності від значень співвідношення падіння напруги на частотах 100 і 100000 Гц, та вивчені зміни на ультраструктурному рівні клітинних органел, що дозволило поглибити знання щодо причин розвитку неспроможності швів

анастомозів. Поглиблено вивчені та систематизовані дисертантом зміни імунітету при несприятливому перебігу післяопераційного періоду дали можливість прогнозування неспроможності швів анастомозу та проведення корекції лікувальної тактики.

Уточнені автором наукові дані що до патогенезу синдрому низької передньої резекції прямої кишки, стали теоретичним підґрунтям для розробки методу профілактики даного ускладнення.

Практичне значення одержаних результатів.

Формування кишкових анастомозів у несприятливих анатомо-фізіологічних умовах супроводжується значним ризиком розвитку неспроможності швів, що обумовлює необхідність розробки методів профілактики. Враховуючи те, що порушення репаративних процесів в кишкових анастомозах відбувається з цілої низки причин, з метою забезпечення ефективного дронування зони анастомоза дисертантом розроблено спосіб дронування малого тазу при низьких резекціях прямої кишки (Патент України 80993 від 14.02.2013). Автором розроблено і впроваджено в лікувальну практику новий спосіб відновлення кишкової безперервності у хворих з короткою куксою прямої кишки, основною перевагою якого є можливість відновлення фізіологічного пасажу кишкового вмісту в анатомічно складних умовах, особливо після проведення променевої терапії (Патент України 90215 від 27.01.2014), а також хірургічний інструмент, використання якого дозволяє не тільки запобігти травмуванню органів малого тазу, але і спростити формування ручного анастомозу (Патент України № 78034 від 12.07.2012).

Впровадження в клінічну практику низьких та ультранизьких резекцій прямої кишки майже у половини хворих приводить до значних порушень, обумовлених втратою функціонально значущого ампулярного відділу прямої кишки. Розроблений автором і впроваджений в клінічну практику спосіб відновлення резервуарної функції прямої кишки при передніх резекціях дозволяє ефективно відновити фізіологічну функцію прямої

кишки та покращити реабілітаційні показники в післяопераційному періоді (Патент України 73924 від 14.02.2013).

Розроблена, науково обґрунтована та впроваджена в практику дисертантом індивідуалізована програма комплексної хірургічної тактики у хворих на рак прямої кишки сприяла покращенню результатів хірургічного лікування та зменшенню кількості післяопераційних ускладнень у найближчому післяопераційному періоді з 19,7 до 10,2%.

Усі напрацювання автора впроваджено в хірургічну практику, автор приймав безпосередню участь у виконанні більшості операцій. Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації за результатами досліджень впроваджені та використовуються в лікувальній практиці відділення захворювань стравоходу і ШКТ, відділення хірургічних інфекцій та відділення невідкладної хірургії органів черевної порожнини ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України», відділення хірургії №3 Харківської міської лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова, хірургічних відділень 17-ї МБКЛ та КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №2 ім. проф. О. О. Шалімова», основні положення дисертаційного дослідження внесені до навчальної програми кафедри хірургії №1 Харківського національного медичного університету.

Оцінка змісту і оформлення дисертації.

Дисертаційна робота представлена на 125 сторінках машинопису, вміщує 53 таблиці та 28 малюнків, побудована за традиційним планом, згідно вимогам ВАК України і складається із вступу, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та переліку літературних джерел, які використано в процесі виконання роботи.

Вступ дисертаційної роботи досить повно розкриває проблему епідеміології, діагностики та хірургічного лікування хворих на РПК. Зроблено акцент на дослідження етіопатогенезу синдрому низької передньої резекції прямої кишки, з наголосом на вибір діагностичної

програми, хірургічної тактики, особливо профілактики ускладнень в післяопераційному періоді. У даному розділі дисертації автором чітко сформульовані актуальність і мета роботи, визначено завдання та обґрунтована необхідність проведення даного дослідження, показана наукова новизна і практична значимість дисертаційної роботи.

Розділ 1 – «Огляд літератури» складається з трьох підрозділів в яких дисертантом проведено аналіз сучасного стану цілої низки проблем, що потребують вивчення і вирішення для досягнення мети дослідження. Автором проаналізовані епідеміологія, становлення сучасної тактики хірургічного лікування РПК залежно від морфологічної структури та локалізації пухлини. Основою успішного лікування хворих на РПК є мультідисциплінарний підхід при формулюванні діагнозу та обранні оптимального виду операції. Окремо зроблено наголос на формуванні поглядів на патогенез пухлинного процесу та розширенні показань до виконання сфінктерозберігаючих операцій. Безумовно цей вид оперативних втручань скоротив число стомованих хворих і значно покращив якість життя, але обумовив необхідність вивчення та попередження розвитку синдрому низької резекції прямої кишки. Дисертантом проведено ретроспективний аналіз хірургічних способів відновлення втраченої дистальної третини прямої кишки – її більшої функціональної частини, що попереджують розвиток цього синдрому, з висвітленням недоліків і переваг кожного методу.

Завершується розділ аналізом проблеми попередження післяопераційних ускладнень, розвиток яких спостерігається у 21,6 – 45,0% хворих, що обумовлює актуальність досліджень та наукових розробок в цьому напрямку. Автором представлені сучасні уявлення про патогенез неспроможності швів колоректальних анастомозів та методи її попередження. Застосування різноманітних оперативних втручань, включаючи лапароскопічні не позбавлені недоліків, що призводять до ускладнень в післяопераційному періоді, тому ї досі не існує єдиної точки зору на хірургічну тактику при цій патології.

На підставі вивчених літературних джерел автор приходить до висновку, що прогнозування і попередження ускладнень, вибір оптимального способу оперативного втручання у хворих на РПК є актуальними і вимагають додаткових досліджень в цьому напрямку.

В цілому, огляд літератури проведений на високому методологічному рівні, що дало можливість дисертантові довести необхідність здійснення дослідження. Суттєвих зауважень що до огляду літератури відносно теми, яка розглядається в дисертаційній роботі, немає.

Власні дослідження представлені 4 розділами. У *розділі 2* «Матеріали та методи дослідження» дисертантом показано, що в основу роботи покладено вивчення в експерименті на лабораторних тваринах ступеня порушення кровопостачання кишкової стінки залежно від тривалості ішемії та результати хірургічного лікування 120 хворих, які перенесли оперативні втручання з приводу РПК. Усі хворі розподілені на дві групи: *група порівняння* – 61 пацієнт і *основна група* – 59 пацієнтів, які знаходились на лікуванні в клініці ДУ «ІЗНХ ім. В. Т. Зайцева НАМН України». В групі порівняння хірургічне лікування проводилося за традиційною методикою, з накладанням анастомозу кінець в кінець без формування кишкового резервуара, а в основній групі пацієнтів лікування включало застосування розробленої методики з формуванням триампулярного товстокишкового резервуара, і в яких проспективно вивчено ефективність запропонованого хірургічного методу, прогнозування та профілактики післяопераційних ускладнень.

В цьому розділі детально проаналізовано характеристики хворих основної та контрольної груп з розподілом за віком, статтю, характером клінічних проявів, локалізацією та поширеністю пухлини, наявністю ускладнень патологічного процесу і супутньої патології. Дана вичерпна характеристика всіх лабораторних, морфологічних та інструментальних методів дослідження. Формування презентативних груп хворих та їх достатня кількість в обох групах дозволили співставляти отримані

результати та проводити статистичну обробку матеріалу з отриманням вірогідних результатів.

На мою думку було б доцільним вказати період за який проаналізовано результати лікування хворих обох груп.

Розділ 3 «Розробка способу визначення життєздатності кишки з позиції можливості анастомозування» викладений на 20 сторінках, в якому автором представлені результати експериментального дослідження змін, які відбуваються в стінці кишки залежно від тривалості ішемії (від 1 до 25 хвилин). Таким чином було встановлено, що тривалість тимчасової критичної ішемії більше 10хв. приводить до незворотних змін в кишкової стінці, що підтверджено на ультраструктурному рівні пошкодженням мембранних систем клітин або повним її розпадом і відновлення кровотоку не приводило до відновлення внутрішньоклітинних структур.

При вивченні змін падіння напруги в кишкової стінці було встановлено, що співвідношення падіння напруги на частотах 100 і 100000 Гц $\Delta U_{100} / \Delta U_{100000}$ в достатній мірі відповідає ступеню вітальної функції кишкової стінки, що підтверджено електронно-мікроскопічним дослідженням кліткових структур кишкової стінки. Експериментально доведено, що при показнику $\Delta U_{100} / \Delta U_{100000}$ 6,5:1 і менше кишка зберігала свою життєздатність, при співвідношенні 7:1 і більше констатувалися незворотні зміни в кишкової стінці і тільки у вузькому діапазоні 6,6-6,9:1 життєздатність кишки визначалася як сумнівна. Отримані автором дані дали підстави стверджувати, що показник $\Delta U_{100} / \Delta U_{100000}$ можна вважати достовірним для кишки будь-якого виду і його слід використовувати в клінічній практиці з метою визначення життєздатності кишки та попередження післяопераційних ускладнень.

Суттєвих зауважень до 3 розділу немає.

У розділі 4 «Аналіз причин незадовільних результатів резекції прямої кишки» зроблено наголос на найбільш грізному ускладненні найближчого післяопераційного періоду – неспроможності колоректального анастомозу. Два фактори, що сприяють цьому ускладненню піддані аналізу в роботі, це

порушення репаративних процесів в зоні колоректального анастомозу, які обумовлені порушеннями життєздатності кишки та неадекватне дренивання, що сприяє розвитку та підтриманню запальних процесів. Розглянуті чотири основних види дренивання зони анастомозу з аналізом переваг та недоліків кожного, що спонукало дисертанта до розробки нового способу дренивання. Слід відзначити комплексне імінологічне дослідження у пацієнтів, оперованих з приводу колоректального раку з сприятливим та ускладненим перебігом післяопераційного періоду – неспроможністю швів анастомозу. В результаті якого встановлено, що зниження популяцій Т-лімфоцитів CD2+, CD3+, CD4+, CD8+, підвищення експресії маркерів цитотоксичності CD175s+ і CD40+; порушення метаболізму, що проявляється наявністю проліна і підвищеною концентрацією оксипроліна в сечі можуть бути використані для прогнозування неспроможності швів анастомозів. Окремо проаналізовані віддалені результати – проведене дослідження реабілітаційних показників після резекції прямої кишки в інтервалі від 1 до 12 місяців. Зауважень до розділу 4 немає.

У розділі 5 «Прогнозування, профілактика та лікування ускладнень при резекції прямої кишки в ранньому післяопераційному періоді» дисертантом зроблено акцент на неспроможності швів анастомозів і нагноєнні ран. Враховуючи особливості та важкість перебігу проведено детальний аналіз прогнозування, профілактики та лікування неспроможності швів колоректального анастомозу. При виконанні роботи були виділені імунологічні показники (вміст маркерів диференціювання CD2+, CD3+, CD4+, CD8+, лімфоцитотоксичності, ЦІК і пептидів середньої молекулярної маси, а також експресії маркерів цитотоксичності CD175s+ і CD40+) – фактори ризику розвитку неспроможності швів колоректального анастомозу. По сумі значущих показників виділили три групи ризику: низький – 1-3 бали; помірний – 4-6 балів і значний – 7-9 балів, що визначало лікувальну тактику. Слід відзначити, що в основній групі фактори ризику були виявлені майже у половини пацієнтів. З метою

запобігання розвитку ускладнень, перш за все визначали життєздатність кишки по відношенню $\Delta U_{100} / \Delta U_{100000}$, враховуючи цей показник при необхідності корегували оперативну тактику, використовували розроблений дисертантом спосіб дренування малого таза (Патент України 80993 від 14.02.2013р.). та, в залежності від наявності факторів ризику, проводили антибіотикотерапію. В результаті проведених профілактичних заходів в основній групі ускладнення зустрілися тільки у 3 пацієнтів: у 1 неспроможність швів колоректального анастомозу і у 2 нагноєння ран. Суттєвих зауважень до розділу 5 немає.

Розділ 6 «Аналіз віддалених результатів при резекції прямої кишки» присвячений анатомо-фізіологічному обґрунтуванню та особливостям виконання колопластики з формуванням триампульного товстокишкового резервуару (Патент України 73924 від 03.04.2012р.), що дало можливість значно зменшити ризик розвитку в післяопераційному періоді синдрому низької резекції прямої кишки. А проведений детальний аналіз віддалених результатів хірургічного лікування хворих на РПК за розробленими методами свідчить, що високі показники адаптації пацієнтів, які перенесли резекцію прямої кишки, починають спостерігатися вже через 1 місяць, зберігаючи значну позитивну динаміку до півроку (68,8% - 83,8%), а через 1 рік рівень адаптації пацієнтів становив 89,6%, натомість ці показники у групі порівняння складали 57% - 71% та 80% відповідно.

Зауважень до розділу 4 немає.

У *розділі* «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» досить повно викладені основні положення дисертаційної роботи, проаналізовані результати дослідження. В деякій мірі зустрічаються повтори раніше представленого матеріалу, які доцільно було б об'єднати у відповідних розділах роботи. Проте узагальнення всієї роботи в цьому розділі створюють загальне враження від виконаного дослідження і є практичними рекомендаціями для хірургів по визначенню діагностичної програми та оперативної тактики лікування хворих на РПК.

Висновки викладені чітко, базуються на отриманих результатах і повною мірою відображають зміст роботи та її основні положення.

Перелік використаної літератури відповідає проблемі, яка вирішується в роботі, містить достатню кількість джерел як вітчизняних, так і закордонних авторів, які є основними по темі сучасними науковими посиланнями.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

В дисертації проведено аналіз достатньої кількості клінічних досліджень з впровадженням дисертантом комплексної науково-дослідної програми.

Для вирішення поставленої мети дисертантом запроваджено широкий спектр сучасних методів дослідження: клінічних, імуноферментних, імунофлюоресцентних, імуногістохімічних, спектрофотометричних, турбодіметричних, мікроскопічних, інструментальних та статистичних. Вибір зазначених методів дозволив повністю реалізувати поставлену мету та вирішити завдання дослідження. Результати роботи принципово нові, достовірні, проаналізовані з використанням сучасних аналітичних і статистичних методів. Результати контрольних клінічних спостережень виключають неоднозначність тлумачення результатів дослідження. Наукові положення й висновки належним чином проілюстровані, обґрунтовані, основані на достатній кількості клінічних спостережень.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Основні результати дисертаційної роботи у повному обсязі викладені у 19 опублікованих наукових працях, що повною мірою відображають зміст роботи й досягнуті результати. Отримано 4 патенти України на корисну модель. Результати дослідження автор висвітлив у доповідях на численних регіональних, міжнародних форумах, науково-практичних конференціях.

Автореферат дисертації ідентичний змісту роботи та цілком відображує основні положення проведеного дослідження.

Зауваження.

Незважаючи на позитивну оцінку дисертаційної роботи А. О. Меркулова вважаю за необхідне зробити кілька зауважень, які не мають принципового характеру і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

1. На мою думку, було б доцільним більш детально описати та проілюструвати в роботі спосіб відновлення кишкової безперервності у хворих з короткою куксою прямої кишки і хірургічний інструмент, який використовується з метою запобігання травмуванню анатомічних структур, на які отримано Патенти України.

2. У дисертаційній роботі зустрічаються стилістичні та орфографічні помилки, невдалі фразеологічні звороти.

Перелічені недоліки не зменшують цінність роботи, а лише підкреслюють актуальність і складність розглянутої проблеми.

При детальному знайомстві з роботою виникли наступні питання:

- 1) Якій кількості хворих проводилась передопераційна променева терапія?
- 2) Як часто Ви накладали превентивні кишкові стоми?

Заключення.


Все вищевикладене дозволяє прийти до висновку, що дисертаційна робота Меркулова Андрія Олексійовича «Профілактика післяопераційних ускладнень при резекціях прямої кишки» (клініко-експериментальне дослідження), представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є завершеною самостійною науковою працею, в якій отримані нові, науково обґрунтовані результати, що роблять вагомий внесок у теорію і практику медицини та містить нове вирішення важливої науково – практичної задачі сучасної хірургії, якою є хірургічне лікування РПК. Впровадження розроблених та науково обґрунтованих методів профілактики та прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень і

хірургічної тактики забезпечує покращення результатів хірургічного лікування даної категорії хворих.

Робота проведена на достатньому об'ємі клінічних досліджень. Зроблені зауваження не впливають на позитивну оцінку дисертації в цілому.

Вважаю, що представлена Меркуловим Андрієм Олексійовичем дисертація має важливе наукове значення і за своєю актуальністю, науковою та практичною значимістю, обсягом проведених клінічних досліджень та за іншими показниками повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013р. № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 10.08.2015р.), а Меркулов Андрій Олексійович заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – Хірургія.

Доктор медичних наук,
професор кафедри хірургічних хвороб
медичного факультету Харківського
національного університету імені В. Н. Каразіна


О.І. Цівенко

Підпис проф. Цівенка
засвідчую
Учений секретар




Н.А. Вінникова