

ВІДГУК

офіційного опонента директора ДУ "Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України" , завідувача кафедрою №1 Харківського національного університету, доктора медичних наук, професора Бойка Валерія Володимировича на дисертаційну роботу здобувача Трофімова Миколи Володимировича «Експериментально-клінічне обґрунтування вибору метода лікування хворих з виразковими кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

Актуальність теми. Проблема лікування хворих на виразкові кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту відноситься до числа актуальних та остаточно не вирішених. У зв'язку з особливостями етіології, патогенезу та клінічного перебігу виразкові кровотечі суттєво відрізняються від інших гастродуоденальних кровотеч та ускладнень виразкової хвороби, нерідко супроводжуються значною крововтратою та життєзагрожуючими ускладненнями, що потребує відповідного вдосконалення діагностики, хірургічної тактики та індивідуалізації методів лікування.

Широке впровадження в лікуванні виразкових кровотеч методів місцевого ендоскопічного гемостазу, лікувальної езофагогастродуоденоскопії дозволило значно знизити післяопераційну летальність та кількість ускладнень, але кількість ургентних оперативних втручань з приводу профузних кровотеч не зменшується. Такі операції нерідко супроводжуються незадовільними результатами лікування з погляду на важкий стан пацієнтів та недосконалість тактики і методів хірургічного лікування. В значній мірі невизначеності тактичних питань спряє відсутність спільної позиції хірургів щодо характеру морфологічних змін слизової оболонки периульцерозної зони при рецидивуючих кровотечах, метаболізму оксиду азоту, змін ендокринних клітин слизоватої оболонки шлунку, стану серотонинпродукуючих клітин. Невирішеним залишається також питання морфологічного та імуногістохімічного стану виразкового дефекту при активній кровотечі.

На сьогодні переважна більшість хірургів наголошує на доцільності досягнення стійкого гемостазу та створення умов щодо недопущення рецидиву кровотечі, проте універсальних запобіжних заходів не відпрацьовано, обґрунтування показів щодо виду та методу оперативного втручання різними хірургами трактується неоднаково, особливо у хворих старечого і похилого віку з обтяженням перебігу захворювання супутньою патологією.

Вирішенню таких ключових питань відносно патогенезу, клініки, діагностики та хірургічного лікування хворих на виразкові гастродуоденальні

кровотечі, заснованого на концепції доказової медицини присвячена дисертаційна робота, яка рецензується.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри загальної хірургії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Організаційні і клінічні аспекти покращення якості надання медичної допомоги хворим із гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини» (номер державної реєстрації 0199U002122); «Сучасний стан і перспективи покращення надання медичної допомоги хворим на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини» (номер державної реєстрації 0112U001786); «Удосконалення діагностично-лікувальних методів у лікувальні хворих на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини» (номер державної реєстрації 0115U0011922).

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

Дисертаційна робота заснована на матеріалах обстеження та лікування 2755 хворих на гострі кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, а також експериментальних досліджень, проведених на 120 лабораторних тваринах (щурах лінії Вістар).

Групу порівняння склали 2183 пацієнта, які знаходилися на лікуванні в клінічному об'єднанні швидкої медичної допомоги м.Дніпропетровська з 2007 по 2011рр. (аналіз історій хвороби проведено ретроспективно).

Основну групу склали 572 хворих із гастродуоденальними кровотачами виразкової етіології, які отримали лікування з 2012 по 2013рр. в тому ж медичному закладі згідно застосування нової лікувальної тактики, прогнозування перебігу захворювання, впровадження нових методів ендоскопічного гемостазу та оперативних втручань.

У хворих основної групи діагностичні та лікувальні заходи виконувалися відповідно до розробленої автором діагностично-лікувальної тактики.

Робота виконана з використанням сучасних методик, апаратури, реактивів, хірургічного інструментарію, атестованих і дозволених для застосування в медичній науці та практиці.

Експериментальні дослідження проведені відповідно до загальноприйнятих біоетичних вимог.

Матеріали і методи досліджень та статистичної обробки результатів, які подані дисертантом, дозволяють стверджувати про достатню міру обґрунтованості та вірогідності отриманих положень.

Висновки та практичні рекомендації, які запропоновані для клінічної практики, логічно пов'язані з власними клінічними дослідженнями,

сформульовані вірно та відображають сутність, наукову новизну, теоретичну та практичну значимість.

Новизна дослідження та отриманих результатів.

Дисертантом проведено комплексне обстеження хворих із гастродуоденальними кровотечами виразкової етіології з урахуванням клінічних, ендоскопічних, морфологічних, мікробіологічних та імунологічних показників; імуногістохімічне дослідження індукцибельної NO-синтази периульцерозної ділянки слизової оболонки, динаміки рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові, спектральні дослідження рівня серотоніну, катехоламінів та їх метаболічних попередників при різних варіантах перебігу захворювання.

Встановлено, що виражена активність NO-синтази периульцерозної ділянки спостерігається у 54,6% хворих, а при важкій крововтраті та рецидивах кровотечі, великих виразках та наявності деяких мікроорганізмів – у 88,9% випадків. Виявлена також лінійна залежність на третю добу лікування рівня стабільних метаболітів сироватки крові та рівнем активності індукцибельної NO-синтази периульцерозної слизуватої; підвищення рівня серотоніну та адреналіну, які більш виражені при важкій крововтраті.

Автором також виконано експериментальне моделювання гастрокровоточивої виразки шлунку з гістологічним та імуногістохімічним дослідженням морфологічного субстрату джерела кровотечі та динаміки рівня стабільних метаболітів NO сироватки крові.

З врахуванням отриманих даних розроблена шкала ризику виникнення рецидиву кровотечі та обґрунтовано покази до проведення оперативного втручання; вдосконалено існуючі та створено нові методи операцій при гастродуоденальних кровотечах.

На підставі отриманих результатів дисертанту вдалося сформулювати та обґрунтувати діагностично-лікувальну програму, засновану на вдосконаленні заходів, спрямованих на оптимізацію діагностичних та лікувальних технологій.

Наукова новизна роботи документально підтверджена відповідними патентами та публікаціями. Всі напрацювання автора впроваджено в практику лікувальних закладів.

Практичне значення результатів дослідження.

В процесі виконання роботи виявлені найбільш клінічно значущі критерії перебігу гастродуоденальних кровотеч, визначено суттєві ознаки виникнення рецидивної кровотечі та опрацьована інтегральна шкала прогнозування розвитку рецидиву кровотечі з виразок.

Розроблені та впроваджені в клінічну практику методи місцевого ендоскопічного гемостазу та профілактики рецидиву кровотечі. Особливо слід визначити вагомість розробленої схеми проведення місцевого ендоскопічного гемостазу при шлунково-кишкових кровотечах у вагітних.

З врахуванням отриманих даних вдосконалена діагностично-лікувальна тактика при гострих гастродуоденальних кровотечах, чітко визначені покази до хірургічного лікування та вибору способу операцій.

За результатами роботи видано методичні вказівки, які є цінним надбанням для роботи спеціалістів інших хірургічних відділень.

В цілому виконана робота і отримані результати мають велике практичне значення і сприятимуть подальшому вдосконаленню лікування хворих на виразкову гастродуоденальні кровотечі.

Повнота викладення результатів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації Трофімова М.В. «Експериментально-клінічне обґрунтування вибору метода лікування хворих з виразковими кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту» опубліковано 49 наукових праць, з яких одна монографія, виданнях, рекомендованих МОН України у зарубіжних виданнях 23, з них в наукометричних виданнях – 7, у вигляді тез у матеріалах міжнародних конгресів – 15. За темою дисертації отримані 8 деклараційних патентів України на корисну модель та 1 патент України на винахід. Видані 1 методичні рекомендації, затверджені МОЗ України.

Матеріали дисертації в достатній мірі викладено в опублікованих наукових працях та висвітлено на хірургічних форумах різного рівня.

Загальна характеристика змісту дисертації, зауваження щодо дисертації.

Дисертаційна робота побудована методично правильно та оформлена згідно вимогам ДАК МОН України. Робота викладена на 378 сторінках машинопису і складається із вступу, огляду літератури, розділу загальної клінічної характеристики хворих та матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних спостережень, розділу, присвяченого експериментальним дослідженням та аналізу отриманих результатів, двох розділів, присвячених особливостям лікування хворих з гастродуоденальними кровотечами виразкової етіології, обговорення результатів дослідження, висновків та практичних результатів. Робота містить 129 таблиць та 98 рисунків. Список літератури складає 54 сторінки та містить 408 джерел, з яких 255 – кирилицею та 153 – латиницею.

У Вступі достатньо переконливо обґрунтована актуальність теми дисертаційного дослідження, чітко визначене коло спірних та невирішених питань. Мета та задачі дисертаційної роботи сформульовані чітко, предмет та об'єкт дослідження визначені вірно.

В розділі I «Огляд літератури» висвітлено актуальні питання сучасної клінічної хірургії відносно виразкових гастродуоденальних кровотеч. Справедливо підмічено, що більшість цих питань потребують подальшого вирішення у зв'язку із значною кількістю несприятливих наслідків лікування таких хворих. Вказано, що поряд із зростаючою частотою випадків кровотеч з виразок верхніх відділів шлунково-кишкового тракту спостерігається і зростання кількості пацієнтів, які надходять до хірургічних стаціонарів у вкрай важкому стані, зумовленому важкістю крововтрати та супутньою патологією.

В огляді використаної літератури висвітлено існуючі напрацювання хірургів різних шкіл відносно клініко-ендоскопічної характеристики перебігу виразкових кровотеч, оцінки місцевого ендоскопічного гемостазу. Показано, що існує достатньо великий відсоток пацієнтів з нестабільним гемостазом та активною кровотечею, навіть у пізні терміни надходження в стаціонар. Такі дані свідчать про необхідність ендоскопічного моніторингу у випадках консервативного лікування та загрози рецидивування кровотечі.

В підрозділі 1.3. огляду літератури приведено узагальнюючі дані про морфологічні та мікробіологічні дослідження слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту при виразкових гастродуоденальних кровотечах, а в підрозділі 1.4 – сучасні дані щодо впливу NO та активності NO – синтази на перебіг виразкових процесів. Крім того показана роль серотоніну, катехоламінів при виразкових кровотечах (підрозділ 1.5), порушень імунологічного статусу (підрозділ 1.6), основні принципи формування експериментальної кровоточивої виразки (підрозділ 1.7) та сучасні підходи до лікування хворих на кровоточиві виразки шлунку та дванадцятипалої кишки (підрозділ 1.8).

В огляді літератури дисертант показав, що розвиток і широке застосування в практиці ендоскопічних та малоінвазивних методів діагностики, лікування вимагає нових поглядів на причину виникнення та розвиток виразкової кровотечі. Існуючі наукові дані не повною мірою вирішують проблему лікування вказаної категорії хворих, а тому потрібні додаткові дослідження. Все це і зумовило мету і задачі рецензованого дисертаційного дослідження.

В розділі 2 «Загальна характеристика хворих, матеріали і методи дослідження» представлено характеристику проведених клінічних досліджень.

Клінічний розділ роботи засновано на аналізі результатів обстеження та лікування 2755 хворих на виразки гастродуоденальної зони, ускладнені кровотечею з розподілом їх на основну та групу порівняння. Основні характеристики вивчених груп ретельно проаналізовано, що дало можливість визначити їх за критерієм репрезентативності. Значна кількість спостережень дозволила дисертанту представити статистично достовірні результати

проведеного дослідження. Разом з тим слід вказати, що для виконання подібного дослідження кількість хворих значно завищена і могла б бути значно меншою для отримання вірогідних результатів та висновків. Це зауваження не є принциповим.

В цьому ж розділі наведена характеристика методів комплексного обстеження хворих з використанням сучасних методик, а також методів лікування в обох групах з висвітленням певних відмінностей.

В підрозділі методів досліджень приведено методи статистичної обробки отриманих даних, які є сучасними і високоінформативними.

В подальших розділах роботи є відомості про виконаний експеримент та умови його проведення, але ці дані, з погляду рецензента, було б доцільним привести іменно в розділі «Матеріали і методи», вони в ньому відсутні.

В цілому до цього розділу зауважень немає

Розділ 3 присвячений вивченню особливостей морфологічної картини та мікробного пейзажу слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих із гастродуоденальними кровотечами виразкового генезу.

Дослідження проведено на біоптатах слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки, взятих на семи ділянках у 143 хворих. Виконано значний обсяг роботи, отримано надзвичайно важливі для науки і практики дані, які було ретельно вивчено, проаналізовано та узагальнено.

В якості дискусії хотілося б, щоб дисертант більш чітко відокремив хронічні зміни, типові для власне виразкового процесу та викликані лише гострою крововтратою. Так, атрофічні зміни слизуватої, гіперплазія деяких клітинних елементів є фоновими, а які ж зміни були зумовлені крововтратою?

Надзвичайно цікавим підрозділом є 3.2, в якому вказано на особливості мікробного пейзажу слизової оболонки периульцерозної зони шлунку та дванадцятипалої кишки, при виразкових кровотечах. Автор роботи виявив, окрім сапрофітної мікрофлори, патогенну мікрофлору та пов'язав ці дані з рецидивуванням кровотечі. Вважається, що кислий вміст шлунку при гіперацидних станах є потужним антимікробним середовищем, а тому у переважної більшості пацієнтів з виразковою хворобою патогенна мікрофлора не виявляється. Така експансія патогенною мікрофлорою шлунку можлива лише при гіпоацидних станах. У зв'язку з цим виникає питання, яким чином автор роботи пояснює отримані дані та чи вивчалася в роботі кислотопродукуюча функція шлунку, чи визначалася рН його вмісту?

Разом з тим дисертант впевнено довів, що бактеріальне обсіменіння периульцерозної ділянки сприяє посиленню активності запальних процесів та рецидивуванню кровотечі.

В розділі 4 наведені дані щодо діагностичного та прогностичного значення активності NO-синтази слизової оболонки навколо джерела кровотечі та рівня серотоніну крові у хворих із виразковими кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з погляду на виникнення рецидивної кровотечі.

Виконані дослідження встановили зв'язок між рівнем активності і-NOS периульцерозної ділянки та перебігом захворювання, рецидивуванням кровотечі, основними клініко-ендоскопічними показниками. В дисертації також встановлене достовірне зростання рівня серотоніну сироватки крові в динаміці при ускладненому перебігу захворювання, важкому обсягу крововтрати, ендоскопічній картині активної кровотечі та виразкових дефектах значних розмірів.

Суттєвих зауважень до 4 розділу роботи немає.

В розділі 5 вивчено динаміку стабільних метаболітів оксиду азоту сироватки крові та її зв'язок з активністю катехоламінів та перебігом виразкової кровотечі. Таке дослідження логічно впливає з попереднього розділу. Це зумовлено тим, що показники стабільних метаболітів оксиду азоту чітко корелюють з рівнем активності і-NOS, їх можна виконати протягом 12 годин без залучення складної апаратури в умовах загально хірургічного стаціонару. В поєднанні з вивченням рівня катехоламінів та їх метаболічних попередників отримані дані дозволяють більш об'єктивно визначити та прогнозувати перебіг виразкової кровотечі.

Дисертант в процесі виконання роботи довів, що при тяжкому перебігу захворювання, важкій крововтраті, активній кровотечі та нестійкому гемостазі спостерігається підвищення досліджуваних показників. Кількісні показники статистично опрацьовані, що підтверджує достовірність висновків.

В розділі 6 наведено основні показники імунітету у хворих з виразками шлунково-кишкового тракту, ускладненими кровотечею, та їх взаємозв'язок з основними клінічними ендоскопічними показниками та даними спеціальних досліджень. Матеріали цього підрозділу логічно викладені, проаналізовано стан гуморального і клітинного імунітету. Дисертант вважає, що головним результатом цього дослідження є виявлення імунодефіцитного стану поряд з ознаками аутоімунного запалення у хворих з гострокровоточащими виразками.

Для більш повного визначення механізмів розвитку виразкових кровотеч було проведено експериментальне моделювання гострої та хронічної, медикаментозної та стресової виразок з подальшим вивченням морфологічного субстрату джерела кровотечі і стану функціональних систем організму експериментальних тварин. Результати цієї частини роботи приведені у розділі 7. Експерименти були виконані на 120 білих щурах лінії Вістер з дотриманням загальноновизнаних біостатичних вимог. Розділ добре ілюстровано. Отримані

дані використано для вдосконалення та підвищення ефективності консервативного лікування.

В розділі 8 приведено алгоритм діагностично-лікувальної тактики при виразкових шлунково-кишкових кровотечах із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та способи оперативних втручань. Автор на великому клінічному матеріалі показав високу ефективність методів ендоскопічного гемостазу, хірургічне лікування проводиться лише за умови його неефективності та як вимушена міра впливу.

Автор приводить значну кількість схем оперативних втручань при кровоточивих виразках шлунку та дванадцятипалої кишки як загальновідомих, так і оригінальних, запропонованих дисертантом. В якості ілюстрації позитивних наслідків лікування наведено клінічне спостереження, що додає цікавості та сприяє підвищенню сприйняття виконаної роботи.

Вважаючи на приведений в дисертації матеріал, хірургічне лікування виявилось не основним засобом гемостазу. Більш ефективними та частіше використаним були ендоскопічні кровотамувальні заходи.

В розділі 9 приведено методи місцевого ендоскопічного гемостазу, профілактики виникнення та прогнозування рецидивних кровотеч у хворих на кровоточиві гастродуоденальні виразки. Серед них ін'єкційний, коагуляційний, термічний та комбінований.

В якості дискусії та уточнення приведених даних виникає питання про роль гемостатичного кліпювання, та чи застосовувався цей метод при виконанні роботи?

В цьому ж розділі на підставі проведених досліджень дисертант розробив власний спосіб прогнозування рецидиву кровотечі, заснований на місцевому визначенні активності і-NOS в ділянці джерела кровотечі. Ця розробка знайде широке застосування в клінічній практиці і є вагомим науковим надбанням виконаної роботи.

На стор. 317-338 представлено матеріали обговорення результатів виконаного дослідження та узагальнено отримані найбільш вагомі його результати. Показано, що запропонована хірургічна тактика та її впровадження в клінічну практику дозволяє покращити результати лікування цієї складної категорії хворих. Дисертанту вдалося знизити відсоток рецидивних кровотеч з 10,5% до 4,2%, післяопераційних ускладнень — з 27,4% до 7,7%, а летальності — з 7,5% до 4,1%, що є свідченням ефективності лікування при запропонованій дисертантом програмі.

Висновки логічно витікають з поставлених задач та виконаних досліджень, достовірність яких не викликає сумнівів.

Автореферат відповідає змісту дисертації та відображає її основні положення.

Принципових зауважень до дисертації немає. З позицій формального плану слід вказати, що в роботі можливо було б зменшити кількість таблиць, проте це могло б вплинути на ретельність проведеного дослідження, деякі з них, можливо, було б краще надати у вигляді графіків та діаграм. В розділі, присвяченому хірургічному лікуванню, доцільним було б більш детально зупинитися на власних напрацюваннях та більш чітко визначитися на менш травматичних органозберігаючих операціях локального висічення гострокровоточащих виразок в залежності від їх локалізації. Проте ці зауваження носять більш рекомендаційний характер та не впливають на якість виконаної роботи.

В якості дискусії хотілось би, щоб дисертант відповів на наступні питання:

- 1) Як можна пояснити виявлене бактеріальне обсіменіння патогенною флорою периульцерозних ділянок в шлунку та дванадцятипалій кишці, враховуючи те, що більшість випадків виразкової хвороби протікає на тлі гіперацидності?
- 2) В роботі не приведені дані про використання ватогомії при виразкових кровотечах, чим це пояснюється та яке відношення дисертанта до цієї кислотознижуючої операції?
- 3) Чи мали місце спостереження поєднання кровотечі та перфорації виразок та як це впливало на хірургічну тактику?

Вказані зауваження та дискусійні питання не носять принципового характеру та не впливають на наукову і практичну цінність дисертації

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження на практиці.

Дисертант в процесі виконання роботи впевнено довів, що пацієнти з гастрокровоточивими гастродуоденальними виразками потребують індивідуалізованого лікування з врахуванням нових визначених ланок захворювання, використання опрацьованих діагностичних і оригінальних лікувальних заходів. Впровадження нових технологій та тактичних напрацювань в повсякденну хірургічну практику сприятиме поліпшенню результатів лікування цієї складної категорії хворих.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертаційна роботи Трофімова Миколи Володимировича «Експериментально-клінічне обґрунтування вибору методу лікування хворих з виразковими кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту», представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за

спеціальністю 14.01.03 — хірургія, є самостійним завершеним науковим дослідженням, науково обґрунтовані результати якого в сукупності формують новий напрямок в проблемі гастродуоденальних виразкових кровотеч. Розроблені з цих позицій принципи комплексної діагностики та хірургічного лікування забезпечили суттєве покращення результатів. За актуальністю проблеми, обсягом виконаних досліджень, науковій новизні та практичному значенню дисертаційна робота Трофімова М.В. відповідає вимогам п. 10 положення «Про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент:

Директор ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», завідувач кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України, доктор медичних наук, професор

Бойко В.В.