

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Ротара Олександра Васильовича «Хірургічна тактика, прогнозування ускладнень та корекція порушень бар'єрної функції кишечника в лікуванні гострого некротичного панкреатиту», подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.561.01 у ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія

Актуальність обраної теми дисертації. Впродовж останніх років відзначають помітне збільшення числа пацієнтів на гострий панкреатит та його ускладнення. Незважаючи на прогрес у діагностиці, інтенсивній терапії, хірургічному лікуванні, це захворювання залишається актуальною медичною і соціальною проблемою, далекою від остаточного вирішення. Летальність при некротичних формах захворювання сягає 9-36%, а за розвитку гнійно-септичних ускладнень – 27-85%.

На сьогоднішній день стратегія хірургічного лікування гострого панкреатиту та його ускладнень передбачає пріоритетне застосування різноманітних малоінвазивних методів операційних втручань у всіх фазах його перебігу. Однак, дотепер остаточно не встановлені механізми пошкодження кишкового бар'єру і роль кишкової недостатності в розвитку ускладнень гострого некротичного панкреатиту. Вкрай недостатньо вивчені методи діагностики стану біомаркерів кишкового бар'єру, відсутні схеми медикаментозної профілактики та лікування ентеральної недостатності. Актуальним залишається розпрацювання і впровадження в практику науково обґрунтованих і доступних методів ранньої діагностики інфікування вогнищ панкреонекрозу. Необхідне подальше розпрацювання скринінгових методів оцінки тяжкості стану пацієнтів на гострий панкреатит та прогнозування перебігу захворювання. Вказане має принципове значення для вибору обґрунтованої хірургічної тактики у кожного пацієнта на гострий некротичний панкреатит.

Тому, тему дисертаційної роботи Ротара О.В., що має за мету поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит шляхом прогнозування та ранньої діагностики ускладнень, впровадження індивідуалізованої етапної патогенетично обґрунтованої хірургічної тактики

лікування, розробки і впровадження нових мініінвазивних хірургічних втручань, вважаємо актуальною і своєчасною.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» і є фрагментом комплексних тем «Обґрунтування профілактики, ранньої діагностики та лікування гнійно-септичних ускладнень гострої поєднаної хірургічної патології» (номер державної реєстрації 0112U003539, 2012–2016 рр.) та «Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики та індивідуалізованого етапного лікування гнійно-септичних ускладнень гострої абдомінальної хірургічної патології» (номер державної реєстрації 0117U002356, з 2017 року по даний час). Автор є відповідальним виконавцем цих науково-дослідних робіт.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів. Науково доведено, що в перші 48 год. гострого панкреатиту розвивається дефіцит відновленого глутатіону, що супроводжується токсичною дією продуктів оксидантного стресу на слизову оболонку тонкої кишки і посиленням запального процесу в підшлунковій залозі. Переконаливо доведено експериментально та клінічно підтверджено ефективність лікарських засобів для усунення токсичної дії продуктів оксидантного стресу на слизову оболонку тонкої кишки, зменшення деградації її муцинів і полісахаридно-білкових комплексів та селективної деконтамінації кишечника. Основні положення дослідження науково обґрунтовують значення порушень кишкового бар'єра, що супроводжується транслокацією патогенних бактерій у 90% тварин після 72 год. експерименту і у 57,4% пацієнтів – до 4-х тиж. захворювання. Науково обґрунтовано доцільність визначення вмісту цитруліна в плазмі крові при оцінці ступеня кишкової недостатності. Вперше науково встановлено високу діагностичну цінність визначення пресепсину для ранньої верифікації гнійно-септичних ускладнень у порівнянні з прокальцитоніном, інтерлейкіном-6, С-реактивним протеїном та ендотоксином. Доведено, що дихальна, ниркова, серцево-судинна та кишкова недостатність є незалежними чинниками летальності. Науково обґрунтовані та розпрацьовані нові тактичні підходи до етапного хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту, які ґрунтуються на пріоритетному використанні сучасних малоінвазивних інтервенційних операційних втручань.

4. Теоретичне значення результатів дослідження. Науково обґрунтовано вузлові етапи порушень бар'єрної функції тонкої кишки при гострому некротичному панкреатиті, які включають деградацію муцинів приепітеліального шару слизу та білково-полісахаридних макромолекул міжклітинного матриксу слизової оболонки тонкої кишки. Ці зміни виникають під дією активованих лізосомальних ферментів та оксидантного стресу і спричиняють надмірну проникливість кишкової стінки, сприяють її надлишковій колонізації патогенними мікроорганізмами, переважно ентеробактеріями. Вказані патологічні зміни супроводжуються транслокацією кишкових мікроорганізмів та ендотоксину у внутрішні середовища макроорганізму. Вперше з'ясовано роль складових синдрому мультиорганної недостатності та встановлено прогностичне значення кишкової недостатності для прогнозу і перебігу захворювання. Теоретично обґрунтовано та визначено прогностичну цінність вмісту розчинних рецепторів sCD14 у плазмі крові для ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень.

5. Практичне значення результатів дослідження. Доведена цінність визначення цитруліну в крові як маркера кишкової недостатності при гострому некротичному панкреатиті. Встановлено негативний вплив внутрішньочеревної гіпертензії на стан кишкового бар'єру. Розпрацьований спосіб і прилад для неінвазивного вимірювання внутрішньочеревного тиску. Розроблені та впроваджені нові транскутанні та ехо-контрольовані ендоскопічні доступи до вогнищ некрозу при гострому некротичному панкреатиті, обґрунтована ефективність мініінвазивних методів панкреатонексеквестрэктомії. Встановлені показання до їх використання в залежності від фази та особливостей перебігу захворювання. Вперше доведена ефективність мультимодального підходу до застосування мініінвазивних транскутанних та ехо-контрольованих ендоскопічних втручань в якості стартового мініінвазивного лікування з наступним покроковим застосуванням більш травматичних операційних втручань. Розпрацьовані алгоритми раннього ентерального харчування, корекції кишкової недостатності в залежності від ступеня тяжкості пацієнтів. Впроваджені нові схеми медикаментозної корекції синдрому запальної відповіді, інотропної підтримки, знеболювання та інтенсивної терапії. Обґрунтовано доцільність включення в шкалу BISAP показника розчинних рецепторів sCD14 у плазмі крові для більш вірогідного прогнозу розвитку постійної форми органної недостатності. Вперше у вітчизняній хірургічній практиці запропоновані методи ендоскопічного

лікування гострих рідинних та некротичних скупчень, мініінвазивної прямої некрсеквестрехтомії під контролем ехо-ендоскопа, комбінований ретроперитонеально-ендоскопічний доступ для санації патологічних вогнищ ГНП, які дозволяють виконати операційне втручання з мінімальною травматизацією та уникнути контакту інфікованого вмісту з черевною порожниною.

Основні положення та рекомендації дисертаційної роботи включені в навчальну програму та застосовують в лекційних курсах на кафедрі загальної хірургії, анестезіології та реаніматології, патологічної фізіології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» та на кафедрі хірургії та трансплантології НМАПО імені П.Л. Шупика.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота побудована у традиційному для клінічних робіт стилі, викладена на 298 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, 6-ти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення їх результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, який включає 418 посилань (169 – кирилицею і 249 – латиницею). Робота ілюстрована 50 таблицями і 63 рисунками.

У вступі дисертант розкриває суть наукової проблеми, її значимість, вихідні дані, підстави та обґрунтування актуальності дослідження. Тут, у рекомендованій ДАК України послідовності, висвітлено мету, завдання і методи дослідження, зв'язок із науковими програмами, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, апробацію та публікації за темою дисертації.

Розділ 1 «Сучасний стан проблеми хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту (огляд літератури)» присвячений основним питанням наукової проблеми. Розділ структурований, складається з 4-х підрозділів. Дано визначення гострого панкреатиту, оцінено етіологічні чинники та основні патогенетичні механізми розвитку захворювання. Представлена сучасна класифікація гострого панкреатиту (Атланта – 2012), шкала Marshall для оцінки органної недостатності. Вказано значення шкали BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) для раннього визначення ризику смертності в перші 6 годин після госпіталізації. Підкреслено важливість стратифікації гострих порушень функції кишечника за рекомендаціями Європейського товариства інтенсивної

терапії (ESICM) 2012 р. Встановлено важливість діагностики ентеральної недостатності за рівнем глікопротеїну CD14. Оцінено закономірності транслокації мікроорганізмів із травного каналу в екстраінтестинальні зони та механізми захисту кишечника. Вивчено значення бактеріального інфікування некротизованої тканини як найважливішого прогностичного чинника тяжкості перебігу та смертності при тяжких формах панкреонекрозу та вказано на важливість ранньої діагностики. У підрозділі 1.4 висвітлені сучасні тактичні підходи до консервативного та хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту з урахуванням тяжкості та прогнозу захворювання. Наведені результати мета-аналізів, які свідчать про недоцільність рутинного використання октреотиду у пацієнтів з тяжкими формами гострого панкреатиту. Проведена оцінка даних світової літератури щодо антибіотикопрофілактики та антибіотиколікування при гострому некротичному панкреатиті. Відзначено необхідність розпрацювання і впровадження нових терапевтичних систем з антибіотиками на основі нанотехнологій для деконтамінації травного каналу. Підкреслено важливість ентерального харчування для збереження функції кишечника. При аналізі методів хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту детально і повно висвітлені сучасні малоінвазивні методи, а також показання і технічні особливості «відкритих» і «напіввідкритих» операційних втручань. Розділ завершується резюме.

Розділ 2 «Матеріали та методи обстеження хворих». У підрозділі 2.1 наведені методики експериментальних досліджень на 180 самцях безпородних білих щурів масою 200-220 г. Для моделювання інтерстиціального і гострого некротичного панкреатиту проводили перфузію панкреатичного потоку таурохолевою кислотою (Н. Y. Liang і співавт, 2014). Для дослідження ефективності запропонованих методів захисту слизової оболонки кишечника використовували аргінінову модель (Р. Негуї і співавт, 2004). Вплив внутрішньочеревної гіпертензії оцінювали за результатами інфузії в черевну порожнину гелофузіну (С. Meier і співавт, 2007). Вивчали вплив інгібітора лізосомальних ферментів L-лізіну есценату на стан кишкового бар'єру, ефективність ЕТ-сорбційних властивостей хітозану, нанокапсульованого коліместату, рифаксиміна, ципрофлоксацину для селективної деконтамінації кишечника після введення у просвіт тонкої кишки суміші патогенних бактерій. Оцінювали ступінь набряку, інфільтрацію клітин і ацинарний некроз

підшлункової залози, проникність слизової оболонки тонкої кишки. У тканинах печінки, тонкої кишки, у підшлунковій залозі та венозній крові визначали відновлений глутатіон, малоновий діальдегід, дієнові кон'югати, каталазу, сіалові кислоти, гексозаміни, фукозу, гексуронові кислоти, оксипролін. Проводили гістологічне дослідження, атомно-силову мікроскопію у контактному режимі на скануючому зондовому мікроскопі та бактеріологічне дослідження з визначенням десяткового логарифма цього показника – lg КУО/г.

У підрозділі 2.2 проаналізовані результати лікування 468 пацієнтів на гострий панкреатит, які перебували в ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» (м. Чернівці) та в Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова АМН України (м. Київ) за 2005-2018 рр. До групи порівняння включено 151 пацієнта, яких лікували в ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» з 2005 до 2013 р., в основну групу – 317 пацієнтів, які перебували в Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України.

На I-му етапі дослідження у пацієнтів групи порівняння визначали прогностичні чинники ускладнень, недостатність органів та визначали ранні критерії гнійно-септичних ускладнень при гострому некротичному панкреатиті.

На II-му етапі в пацієнтів основної групи застосовували запропоновані методи інтенсивної терапії та порівнювали їх з результатами, отриманими у пацієнтів групи порівняння.

На III-му етапі проводили порівняльний аналіз ефективності мініінвазивних методів та первинних лапаротомних операційних втручань, застосованих у хірургічному лікуванні пацієнтів із гострим некротичним панкреатитом.

Наведені критерії включення і виключення з дослідження. Представлений аналіз обстежених пацієнтів за віком, статтю, етіологічним чинником, характерними ускладненнями захворювання. У підрозділі 2.3 наведений сучасний арсенал лабораторних та інструментальних методів дослідження, застосованих при виконанні дисертаційної роботи. У підрозділі 2.4 представлені методи статистичного аналізу отриманих результатів. Розділ добре ілюстрований і свідчить про наукову зрілість дисертанта.

Розділ 3 «Порушення бар'єрної функції кишечника при експериментальному гострому некротичному панкреатиті та обґрунтування методів її захисту». Встановлені вагомні зміни в структурі і кількісному складі вуглеводно-білкових компонентів приепітеліальної біоплівки та слизової

оболонки тонкої кишки під дією активованих лізосомальних ферментів та активних форм кисню. Так, вміст галактози, сіалових кислот, гексозамінів і фукози у міжклітинному матриксі достовірно зменшувався на 17,5%, 31,3%, 32,2%, і 25%, відповідно ($p < 0,05$). Підкреслено значення оксидантного стресу в розвитку порушень бар'єрної функції тонкої кишки при експериментальному гострому некротичному панкреатиті. Вже через 6 год. вміст малонового альдегіду зростав на 35,6%, дієнових кон'югат – на 29,3% і залишався стабільно високим до закінчення експерименту ($p < 0,05$). Встановлене швидке виснаження системи антиоксидантного захисту, що включає супероксиддисмутазу, каталазу і відновлений глутатіон.

Встановлений несприятливий вплив внутрішньочеревної гіпертензії на морфологічні зміни підшлункової залози, структуру і проникність кишкового бар'єра, що супроводжувалося зростанням концентрації молочної кислоти і лактату майже вдвічі ($p < 0,05$). При внутрішньочеревному тиску 15 мм рт. ст. наступала ішемія слизової оболонки тонкої кишки. При підвищенні тиску до 20-25 мм рт. ст. розвивався панкреонекроз, порушувалася бар'єрна функція тонкої кишки, що підтверджує 100% бактеріальна транслокація у черевну порожнину, мезентеріальні лімфатичні вузли та підшлункову залозу за рахунок грамнегативних ентеробактерій.

Для стабілізації лізосомальних мембран і корекції порушень проникності слизової оболонки кишечника в експерименті вивчено ефективність L-лізіну есценату. Після введення L-лізіну есцената двічі на добу активність β -галактозидази, N-ацетил- β -глюкозамінідази, сіалових кислот і фукози вже через 6 год. знижувалася і за 48 год. не відрізнялася від активності ферментів у тварин контрольної групи ($p < 0,05$).

Для зниження активності оксидантного стресу в слизовій оболонці кишечника вивчено вплив попередника глутатіону N-ацетилцистеїну. Доведено зростання і нормалізацію вмісту відновленого глутатіону у тканинах тонкої кишки з одночасним зменшенням концентрації малонового діальдегіду і дієнових кон'югат вже через 6 год. на 22,8% і 21,9%, відповідно, що сприяло більш ефективній нейтралізації продуктів ПОЛ ($p < 0,05$).

Експериментально обґрунтовано доцільність використання рифаксиміну та ципрофлоксацину для селективної деконтамінації кишечника. Встановлено, що вже на 24-ту год. від початку експерименту у всіх тварин популяційний рівень

біфідобактерій, лактобактерій і еубактерій вірогідно знижувався на 31-42% і залишався низьким до його закінчення, ($p < 0,01$). Після ентерального введення нанокапсульованого рифаксиміну двічі на добу на 48-му год. із слизової оболонки тонкої кишки виділяли лише *E. coli*, *K. pneumoniae* і *Pr. mirabilis*, вміст яких становив лише 2,42-2,53 lg КУО/г, що в 30-40 разів нижче, ніж у контрольній групі, ($p < 0,01$). Ентеральне введення нанокапсульованого ципрофлоксацину в дозі 3 мг/кг вже на 24-ту год забезпечувало достовірне зниження концентрації патогенних бактерій, ($p < 0,01$), а через 72 год. відбувалася повна елімінація патогенних ентеробактерій. Одночасне застосування рифаксиміну та ципрофлоксацину забезпечувало ефективне попередження колонізації слизової оболонки тонкої кишки патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами через 24-72 год. із мінімальним впливом на автохтонну мікрофлору.

За даними атомносилової мікроскопії, включення до складу нанокомпозицій хітозану коліместату натрію в концентрації до 1000 мкг для зменшення інтенсивності транслокації з кишечника призводило до утворення стабільних агрегатів розмірами 520-880 нм, які надійно фіксували ендотоксин навіть при додаванні інших катіонозаряджених полімерів. В кінці розділу наведені резюме та список наукових праць. Розділ вважаємо фундаментальним, добре ілюстрованим.

У розділі 4 «Прогнозування перебігу та рання діагностика гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту» проведено розподіл пацієнтів на гострий некротичний панкреатит за шкалою BISAP і APACHE II. Вивчено співвідношення оцінки тяжкості їх стану за шкалою BISAP і APACHE II через 48 год. після госпіталізації. Встановлено, що різниця між розрахованою ПОН за шкалою BISAP і встановленою за критеріями Атланта-2012 була невірогідна: 60 (40%) проти 50 (33%, $p > 0,05$), водночас існує пряма кореляція між оцінкою тяжкості стану за обома шкалами. Для ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень та оцінки стану бар'єрної функції кишечника у плазмі крові визначали ліпополісахарид та розчинні мембранні sCD14-рецептори (70 пацієнтів). Встановлено, що високий рівень sCD14 при госпіталізації (вище 1670 нг/мл), що зберігався в перші 3 доби лікування, є предиктором гнійно-септичних ускладнень (чутливість 87%, специфічність 81%). Автор доповнив шкалу BISAP, включивши показник рівня sCD14, що підвищило її прогностичну цінність, за результатами ROC-аналізу з $0,835 \pm 0,012$ до $0,904 \pm 0,011$, ($p < 0,05$). Проведений ROC-аналіз визначення концентрації цитруліну в плазмі крові при визначенні ступеня

ентеральної недостатності переконливо показав його діагностичну цінність. При багатофакторному аналізі методом логістичної регресії встановлено, що дихальна, серцево-судинна, ниркова та кишкова недостатність є незалежними чинниками летальності при гострому некротичному панкреатиті. У підрозділі 4.4 проведено лабораторне визначення рівня прокальцитоніну, інтерлейкіну-6, С-реактивного протеїну і пресепсину у плазмі крові для ранньої діагностики гнійно-інфекційних ускладнень панкреонекрозу. Проведений ROC-аналіз підтвердив незначне зростання цих маркерів при локальних ускладненнях, що не дозволяло підтвердити наявність інфекції і встановити діагноз сепсису. На інфікування вогнищ некрозу вказували рівень пресепсину 632 пг/мл (чутливість 92,11%, специфічність 96,86%) і прокальцитоніну 1,76 нг/мл (чутливість 75,1%, специфічність 71,43%). При ROC-аналізі виявлена висока залежність рівня пресепсину від наявності інфекційних ускладнень: AUC ROC для ПСП становила 0,956 (CI 0,883-0,972). В кінці розділу наведені резюме та список наукових праць. Розділ має безсумнівну наукову і практичну цінність, є фундаментальним і доказовим.

Розділ 5 «Інтенсивна терапія та медикаментозна корекція кишкової дисфункції при гострому некротичному панкреатиті». Наведені основні складові інтенсивної терапії, визначені показання до антибіотикопрофілактики. Досліджено чутливість мікроорганізмів травного каналу до антибактеріальних препаратів, які найчастіше використовують для селективної бактеріальної деконтамінації. Системну антибіотикопрофілактику у пацієнтів основної групи з високим ризиком інфекційних ускладнень (постійна форма органної недостатності, рівень sCD14 більше 1670 нг/мл, некротичне ураження більше 50%) автор доповнив рифаксиміном 8 мг/кг/добу та ципрофлоксацином 3 мг/кг/добу протягом 3-х діб з переходом рифаксимін 8 мг/кг/добу. Визначений алгоритм ентерального і парентерального харчування в ранні терміни захворювання. У підрозділі 5.4 визначений алгоритм диференційованого консервативного лікування кишкової дисфункції та внутрішньочеревної гіпертензії, а також наведений діагностично-лікувальний алгоритм корекції порушень функції кишечника. Програма фармакологічного супроводу дозволила досягти одужання в 96 (30,3%) з 317 хворих на основної групи без хірургічного втручання, у групі порівняння – у 28 (18,5%) з 151 пацієнта ($p < 0,05$). Летальність при консервативному лікуванні в основній групі становила 5%, у групі

порівняння – 20,6%, ($p < 0,05$). В кінці розділу наведені резюме та список наукових праць, в яких висвітлені матеріали цього розділу.

Розділ 6 «Тактика хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит». Вивчено ефективність мультимодального покрокового застосування діapedевтичних і комбінованих мініінвазивних втручань для санації та дренивання рідинних утворень і відмежованих вогнищ панкреонекрозу та «міні» відкритих та традиційних операційних втручань. При неефективному мініінвазивному втручанні його повторювали з іншого доступу або переходили до наступного кроку – мініінвазивної некрсеквестрэктомії. Впродовж перших 4 тижнів автор рекомендує виконувати транслюмбальні відеоконтрольовані санації за допомогою нефроскопа, а після відмежування вогнищ некрозу – використовувати мініінвазивні ендоскопічні трансентеральні та комбіновані методи некрсеквестрэктомії. Подальшим кроком у хірургічному лікуванні невеликих вогнищ панкреонекрозу є селективні мінілапаро- та мінілюмботомічні некрсеквестрэктомії. При фульмінантному перебігу, неефективності застосованих раніше мініінвазивних і комбінованих втручань запропоновано переходити до широкої лапаротомії. Застосування запропонованих підходів до хірургічного лікування дозволило суттєво покращити результати: кількість «широких» лапаротомій вдалося зменшити з 76,15% до 15,87% ($p < 0,05$); ускладнення в основній групі дослідження вдалося знизити в 2,26 рази ($p < 0,05$); післяопераційна летальність в основній групі хворих становила 3,53% проти 18,28% у групі порівняння ($p < 0,05$). Представлений алгоритм покрокового мініінвазивного хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту. Розділ наглядно ілюстрований рисунками, які вдало висвітлюють основні етапи розпрацьованих малоінвазивних втручань, містить клінічний приклад. В кінці розділу сформульовано резюме і наведений список наукових праць автора. Розділ має безсумнівну цінність з наукової і практичної точки зору.

У розділі 7 «Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження» автор послідовно аналізує отримані власні результати наукових досліджень.

Висновки повністю відображають результати проведених досліджень.

Положення та висновки дисертації базуються на результатах діагностики та лікування 468 пацієнтів на гострий некротичний панкреатит середнього та тяжкого ступеня, а також експериментальних досліджень на 180 безпородних щурах-самцях.

На кожному з етапів наукової роботи розподіл на репрезентативні групи дозволив доказово оцінювати результати експериментальних досліджень, а також розробити методики діагностики й лікування включених в дослідження пацієнтів на гострий некротичний панкреатит. Для статистичної обробки отриманих даних автор розраховував дескриптивну статистику для змінних: середні значення, стандартне відхилення, стандартну похибку середньої величини, 95% довірчі межі, інтервал значень, оцінював відповідність числових змінних щодо правильного розподілу Гауса. Кореляційний аналіз проводив за методом Пірсона (параметричний метод) та за Спірменом (непараметричний метод). Порівняння середніх значень змінних проводив з використанням t-критерію Стьюдента або U-критерію Манна-Уїтні. Для порівняння середніх значень більше ніж двох змінних використав однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Порівняння часток змінних здійснював за критерієм χ^2 Пірсона. Для визначення специфічності та чутливості біологічних маркерів у прогнозуванні інфекційних ускладнень використав ROC-аналіз з розрахунком площі, обмеженою ROC-кривою (AUC). Усі наукові положення і висновки, що випливають з отриманих результатів, вважаємо обґрунтованими і достовірними.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. За темою дисертації опубліковані 70 наукових праць, в тому числі: 21 стаття – у профільних фахових журналах, включених до переліку видань рекомендованих ДАК України, 5 публікацій – у вітчизняних журналах, що цитуються в наукометричних базах, 3 – у закордонних періодичних виданнях, 26 публікацій – у матеріалах вітчизняних і міжнародних конгресів, конференцій та з'їздів. Отримано 12 патентів України на корисну модель, опубліковані 2 методичні рекомендації МОЗ України та одну монографію. Автореферат повністю відповідає структурі та змісту дисертації.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

У розділі 1 (огляд літератури) прізвища іноземних авторів слід подавати в оригінальній транскрипції. У розділі 2 не вказано, де виконували експериментальні дослідження. На нашу думку, не обов'язково було представляти класичні симптоми гострого панкреатиту, які відомі (тріада Мондора, симптоми Керте, Воскресенського, Мондора, Грея-Тернера, Грюнвальда). У підрозділі 2.3 дані про С-реактивний білок, прокальцитонін, інтерлейкін-6, ендотоксин, пресепсин – слід було представити у огляді літератури, вказавши тільки методики їх

визначення. На нашу думку, наведені у підрозділі 3.3 оригінальні способи і прилад для неінвазивної оцінки внутрішньочеревного тиску у хворих логічно було представити у клінічній частині роботи. В підписі до таблиці 4.4 «пізній термін захворювання» краще замінити «на 3 день після госпіталізації».

У тексті дисертації часто вживається поняття «синдром системної запальної відповіді», хоча в класифікації Сепсис – 3 (2016 р.) його доказовість щодо діагностики сепсису поставлено під сумнів. У розділі «Обговорення результатів проведених досліджень» доцільно більше звернути увагу на порівняння отриманих результатів з даними інших дослідників. Відзначені окремі граматичні помилки та неточності. При викладенні матеріалу слід дотримуватися анатомічної класифікації (шлунково-кишковий тракт – травний канал). Вказані нами вище зауваження і побажання стосуються форми викладення матеріалу і ніяк не заперечують наукової новизни, і практичної цінності дисертаційної роботи.

В ході рецензування дисертаційної роботи виникли наступні питання:

1. Якими розчинами і в якому режимі проводили перитонеальний діаліз? Які ускладнення зустрічали при цьому? За якими показаннями застосовували гемодіаліз чи плазмаферез?

2. Чи можете порівняти точність, чутливість і специфічність прогностичної шкали APACHE II і модифікованої Вами шкали BISAP? Які кроки слід здійснити для імплементації шкали BISAP в міжнародні рекомендації по лікуванню гострого некротичного панкреатиту і сепсису?

3. Обґрунтуйте доцільність застосування анбіотикопрфілактики в контексті протоколу Американського коледжу гастроентерологів (30.07.2013 р.).

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. На основі проведених досліджень автор рекомендує визначати концентрацію цитруліну в плазмі крові при встановленні ступеня ентєральної недостатності. Для ранньої діагностики інфікування вогнищ некрозу підшлункової залози слід визначати рівень пресепсину і прокальцитоніну в плазмі крові пацієнтів. Про інфікування свідчить рівень пресепсину 632 пг/мл, а прокальцитоніну – 1,76 нг/мл. Високий рівень sCD14 при госпіталізації (вище 1670 нг/мл) в перші 3 доби лікування є предиктором гнійно-септичних ускладнень у пацієнтів із гострим некротичним панкреатитом (чутливість 87%, специфічність 81%). При використанні шкали BISAP доцільно визначати рівень sCD14, що підвищує прогностичну цінність шкали за результатами ROC-аналізу з

0,835±0,012 до 0,904±0,011, ($p < 0,05$). У пацієнтів з високим ризиком інфекційних ускладнень, при постійній органній недостатності, некротичних ураженнях паренхіми підшлункової залози більше 50%, системну антибіотикопрофілактику слід доповнювати призначенням рифаксиміну по 8 мг/кг/добу та ципрофлоксацину – по 3 мг/кг/добу протягом 3-х діб з переходом на рифаксимін – по 8 мг/кг/добу.

При хірургічному лікуванні пацієнтів слід застосовувати тактику мультимодального покровоного застосування діапедевтичних і комбінованих мініінвазивних втручань для санації та дренування рідинних утворень і відмежованих вогнищ панкреонекрозу. У перші 4 тижні захворювання при неефективному мініінвазивному втручанні, його слід повторювати з іншого доступу або переходити до наступного кроку – мініінвазивної некрсеквестрэктомії з використанням мінілюмботомічних та «міні» відкритих операційних втручань.

Отримані дисертантом результати дослідження є важливим напрямком покращення результатів лікування пацієнтів на гострий некротичний панкреатит. Матеріали та результати дисертаційної роботи слід використовувати в лекціях для студентів старших курсів державних вищих навчальних медичних закладів, інтернів, клінічних ординаторів, слухачів тематичних курсів удосконалення лікарів. Застосування зазначених рекомендацій у практиці буде сприяти істотному підвищенню ефективності лікування гострого некротичного панкреатиту.

10. Відповідність роботи вимогам, що пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. Дисертаційна робота Ротара Олександра Васильовича «Хірургічна тактика, прогнозування ускладнень та корекція порушень бар'єрної функції кишечника в лікуванні гострого некротичного панкреатиту», яка виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Буковинський державний медичний університет» під керівництвом головного наукового співробітника відділу хірургії підшлункової залози та жовчовивідних проток ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України доктора медичних наук, професора Хомяка Ігоря Васильовича, є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні і експериментальні результати та розробки, що в сукупності забезпечують розв'язання значної прикладної проблеми медичної науки – покращення результатів лікування пацієнтів на гострий некротичний

панкреатит шляхом прогнозування та ранньої діагностики ускладнень, впровадження індивідуалізованої етапної патогенетично обґрунтованої хірургічної тактики лікування, розробки і впровадження нових мініінвазивних хірургічних втручань.

За своєю актуальністю, науковою новизною, адекватністю застосованих методів досліджень, методичним рівнем, важливістю отриманих теоретичних і практичних результатів дисертація відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

Офіційний опонент:

заслужений діяч науки і техніки України,

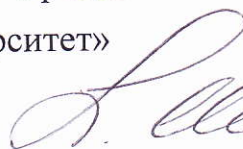
доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри хірургії № 2

та кардіохірургії ДВНЗ «Івано–Франківський

національний медичний університет»

МОЗ України



І. М. Шевчук



Відгук надійшов до спеціалізованої вченої Ради Д 26.561.01

«__» _____ 2019 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої Ради Д 26.561.01

доктор медичних наук

О. С. Тивончук.