

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Тутченка Миколи Івановича на дисертаційну роботу Милиці Костянтина Миколайовича «Хірургічне лікування хворих з метаболічним синдромом та ожирінням (клініко-експериментальне дослідження)», подану до захисту до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 при ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія

Актуальність обраної теми дисертації

Найнеобхіднішими завданнями сучасної медицини є збільшення тривалості життя та збереження працездатного потенціалу нації. На жаль стан поширеності в Україні серцево – судинних та онкологічних захворювань, їх наслідки у вигляді рівня інвалідизації та смертності населення, обумовлюють реальну демографічну кризу. Тому тема даного дослідження, присвячена проблемі таких захворювань як метаболічний синдром та ожиріння, які набули характер епідемії і в світі, і в Україні та охоплюють широке коло проблем здоров'я різних верств населення України, безумовно є актуальною та заслуговує уваги. Тема роботи є логічним продовженням державної стратегії у напрямку досягнення позитивної динаміки показників здоров'я Української нації європейського рівня. Враховую, що метаболічний синдром та ожиріння зумовлюють такі тяжкі наслідки як інфаркти, інсульты, цукровий діабет, колоректальний рак, рак передміхурової та молочних залоз та інші загрози для життя стани, неможливо не визнати реальну необхідність проведення даного дослідження.

Вибраній темі присвячено чимало наукових та практичних робіт які переконливо довели, що ці захворювання, на жаль, неможливо вирішити лише консервативними методами лікування. Також як неможливо уявити сьогодні лікування інфарктів, інсультів та інших захворювань лише фармакологічними засобами, так неможливо й вирішити проблему метаболічного синдрому лише за допомогою будь-яких лікарських препаратів. Хірургія ожиріння та метаболічна хірургія обґрунтовано зайняли своє місце серед способів лікування

цієї патології. Більш за це, у 95% хворих це єдина можливість забезпечити довгострокові результати, не лише уповільнити розвиток ускладнень, а повністю їх загальмувати, відновити свій стан здоров'я. Але існуючі методики періопераційної реабілітації пацієнтів з метаболічним синдромом та ожирінням, їх соціалізації (навіть хірургічні) не завжди позитивні, інколи зовсім не ефективні. Тому пошук додаткових патогенетично обґрунтованих методів відновлення метаболічного стану таких пацієнтів є актуальною медико-соціальною проблемою.

Отже обрані автором тема дисертаційної роботи та її мета - поліпшити результати оперативного лікування хворих з метаболічним синдромом та ожирінням шляхом розробки диференційованого патогенетично обґрунтованого алгоритму вибору методу хірургічного втручання - актуальні. Задачі повністю відповідають поставленій меті й послідовно розкривають глибину та зміст проведених досліджень.

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

Дисертація виконана у відповідності з планом наукових досліджень Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» і є частиною науково-дослідної теми кафедри хірургії та проктології «Вплив метаболічного синдрому на перебіг захворювання у пацієнтів з хірургічною патологією» (№ держ. реєстрації 0112U001812). Автор був її співвиконавцем.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.

Викладені у дисертації Милиці К.М. «Хірургічне лікування хворих з метаболічним синдромом та ожирінням (клініко-експериментальне дослідження» положення підтверджені достатньою кількістю обстежених пацієнтів, а також використанням сучасних лабораторних, інструментальних, біохімічних, морфологічних, імуногістохімічних та статистичних методів дослідження. Дисертантом сумарно проведено більше 3000 (3236)

антропометричних досліджень, 1080 морфологічних, 300 імуногістохімічних, 721 біохімічних та 1105 психологічних досліджень. Самостійно виконано 79 бариатричних втручань, проаналізовано результати 115 бариатричних операцій. Розроблені та впроваджено авторські модифікації операції гастроплікації та відомих комбінованих операцій (SADI та BPD-DS). Проведено експериментальне дослідження на крілях з морфологічним та імуногістохімічним підтвердженням отриманих результатів; дослідження віддалених результатів щодо ефективності різних видів бариатричних втручань з математичною обробкою всіх отриманих результатів методами варіаційної статистики, що дозволило автору зробити достовірні висновки та рекомендації.

Отже вважаю що і обсяг, і якість проведених досліджень цілком достатні для докторської дисертації.

Новизна і достовірність отриманих результатів.

На основі комплексної оцінки проведених досліджень автором вперше проведено патогенетичне обґрунтування доцільності хірургічного лікування метаболічного синдрому та ожиріння, визначена державна необхідність розвитку та поширеності вітчизняної бариатрії.

За допомогою клініко-морфологічних, клініко-біохімічних, психологічних співставлень у роботі обґрунтовано доцільність та необхідність здійснення дебалкінгу великого чепця у хворих, які оперуються з приводу загальних хірургічних захворювань. Це положення дослідник підтвердив отриманими науковими даними про морфологічні відмінності структури підшкірної жирової клітковини та великого чепця, а саме у кількості адипоцитів, їх розмірах, розмірах їх ядер. Виявлено що ці зміни та накопичення жиру у жирових вакуолях клітин прогресують у відповідності із збільшенням ступеня ожиріння. Доведено переважання в чепці прозапальних клітин-продуцентів фактору некроза пухлин та інтерлейкіна-6 та зниження здібності до експресії інсуліну, які також посилюються у міру збільшення маси тіла. Продемонстровано, що здійснення оментектомії зменшує кількість випадків та

ступінь тяжкості інсулінорезистентності. Тобто проведені дослідження логічно і переконливо свідчать про доцільність виконання симультанної оментектомії.

Автором також створена та апробована концепція необхідності впровадження симультанної загальної хірургії при бариатричних операціях та симультанної бариатрії в загальну хірургію. Визначено психологічну платформу вибору саме хірургічного метода лікування метаболічного синдрому та ожиріння; патогенетично обґрунтовано алгоритм вибору метода при виконанні бариатричного втручання.

Дисертант впровадив нову в Україні методику лапароскопічної гастроплікації, визначив показання та оцінив ефективність. Більше за це, він творчо удосконалив цю методику, розробив модифікацію для корекції такого ускладнення як недостатня резекція стінки шлунка або розтягання шлунка. Запропонував нові модифікації відомих у гастрохірургії операцій SADI та BPD-DS. А саме змінив етап подовжньої резекції шлунка на плікацію шлунка, що знижує ступінь важкості операції, зменшує можливість розвитку післяопераційної неспроможності швів та вартість операції.

Безсумнівною новизною, яка потребує розповсюдження та впровадження є отримані дані щодо підходів до вибору метода бариатричної операції з урахуванням ІМТ, якого бажано досягти.

Достовірність отриманих даних підтверджена достатньою кількістю клінічних та лабораторних досліджень та використанням сучасних методів статистичної обробки отриманих результатів, відповідно до міжнародних рекомендацій.

Якість використаних для дослідження методів, репрезентативність отриманих результатів.

Визначені наукові завдання відповідають меті, а використані для дослідження методи цілком відповідають поставленим завданням. Результати дослідження є відтворюваними, практично значущими, репрезентативними та мають суттєву наукову новизну. Загалом, дисертаційне дослідження виконане на високому

методологічному та науково-практичному рівні, а висока ефективність запропонованих методик доведена достатнім зменшенням маси тіла та поліпшенням і відновленням вуглеводного стану після проведених баріатричних втручань.

Практичне значення результатів дослідження.

Практична значимість роботи обумовлена, перш за все, доведенням необхідності змін у практичній хірургії, а саме обґрунтуванням необхідності розвитку такого мало відомого в Україні напрямку як метаболічна та баріатрична хірургія; розповсюдження сімультанної оментектомії при здійсненні загальних хірургічних втручань у пацієнтів з метаболічним синдромом та ожирінням

Дисертант переконливо продемонстрував, що більшості пацієнтів з ожирінням притаманні розлади вуглеводного обміну по типу субклінічного діабету, які можна діагностувати за допомогою визначення індексу НОМА-IR і, таким чином, попередити післяопераційні ускладнення та вибрати раціональну методику операції. Розроблені та модифіковані в ході дослідження методики баріатричних втручань сприяють зменшенню частоти виникнення ускладнень та підвищенню комплаєнтності результатів. Ці науково-практичні досягнення підтверджені патентами (№ 111692; 113137; 84223; 84226).

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Основні положення матеріалів дисертації достатньо відображені в опублікованих роботах. За темою дисертації опубліковано 53 наукові роботи, з них 24 статті у виданнях рекомендованих МОН України, в тому числі 4 патенти.

Автореферат оформлений згідно усіх сучасних вимог, його зміст в стислій формі відображає всі аспекти виконаної роботи, адекватний основним положенням дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи були представлені для обговорення на світових конгресах міжнародної федерації хірургії ожиріння та метаболічних

порушень у Турції (2013), Канаді (2014), Австрії (2015), Швеції (2016); на XXIII з'їзді хірургів України (2015) та інших форумах.

Повнота використання в роботі нової наукової літератури в даній галузі.

В огляді літератури детально висвітлено сучасні погляди на метаболічний синдром та ожиріння, їх поширеність, описані сучасні принципи діагностики та лікування даної патології, можливість відновлення метаболічних порушень після лікування. Як підсумок – обґрунтовано вибір напрямків досліджень, з урахуванням невирішених питань, необхідних для розв'язання проблеми.

Огляд літератури, обговорення змісту літературних джерел та рівень наукової дискусії повністю відповідають визначеній меті та завданням дослідження. Здобувач добре обізнаний про стан вирішення обраної проблеми в сучасній науковій літературі, як вітчизняній, так й зарубіжній. Більшість цитованих джерел опубліковані у останні роки.

Наукова та літературна якість складу матеріалу і стилю дисертації та автореферату.

Дисертаційна робота побудована за новою структурою, згідно наказу № МОН України №40 від 12 січня 2017р., складається із анотації, змісту, переліку умовних позначень, основної частини, списку використаних джерел і додатка. Основна частина, у свою чергу складається із вступу, огляду літератури, 8 розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 697 посилань літератури, у тому числі 271 - кирилицею, та 426 латиницею. Робота ілюстрована 42 таблицями і 72 рисунками.

У першому розділі аналізується сучасний погляд на проблему метаболічного синдрому і ожиріння, підкреслені їх клінічна поліморбідність, патогенетичні механізми формування багатьох захворювань із мортальними ускладненнями внаслідок наявності цих захворювань. Представлені критерії діагностики та ефективність різних методів лікування.

Особливої уваги заслуговує аналіз метаболічних функцій жирової тканини. Приведені дані які підтверджують її значимість у формуванні морфологічного

фундамента багатьох захворювань, що займають лідуючі позиції за результатами смертності населення.

Висвітлені невіршені питання з цього приводу, що дало змогу раціонально побудувати план досліджень та створити робочі концепції для досягнення поставленої мети.

У другому розділі наводиться опис програми дослідження, всіх методів дослідження, застосованих під час роботи. Ретельно складений дизайн дослідження. Детально наведено соціально – медичну характеристику хворих з метаболічним синдромом і ожирінням на підставі анкетування 331 хворого. У осіб з ожирінням виявлено характерологічні особливості, які межують з абсурдно - байдужим відношенням до свого здоров'я, що обумовило необхідність наступного вивчення їх психо - емоційних особливостей і задоволеності якістю життя.

Саме цим питанням присвячено третій розділ роботи. Дослідником переконливо показано, що існують деякі особливі риси характеру у пацієнтів з ожирінням, які зменшують можливість самостійного та консервативного зменшення маси тіла, обумовлюють необхідність використання хірургічного методу лікування, а порушення фізичного стану і низька якість життя при важкому ожирінні обумовлюють потребу у невідкладному лікуванні цієї патології.

У четвертому розділі доступно та демонстративно представлено складний матеріал щодо морфологічних особливостей різних видів жирової тканини. Автором відтворена логічна картина змін, що є підґрунтям патогенезу метаболічного синдрому на тлі ожиріння та наступного розвитку серцево судинної та онкологічної патології. Отриманий матеріал переконливо свідчить про метаболічну агресивність жирової тканини при ожирінні, особливо важкого ступеня, про переважання цих розладів у великому сальнику. Практично ці дослідження примушують прийти до висновка про доцільність виконання симультанної оментектомії, як паліативної операції, що зменшує вираженість метаболічної агресивності.

П'ятий розділ роботи відображує результати експериментального дослідження на кролях. Представлені дані щодо морфологічного дослідження шлунка кролів

групи контролю, проведено порівняння з морфологічним станом шлунка після виконання гастроплікації та після гастроплікації з використанням аломатеріалів, тобто покриття плікаційної складки сіткою. Отримані результати дозволили автору запропонувати нову методику хірургічного лікування ожиріння, шляхом накладання сітки згори сформованої по великій кривизні шлунка складки, що дозволяє у майбутньому запобігти деплікації шлунка.

Шоста глава містить результати біохімічних досліджень, а саме дані гормонально - метаболічних змін у пацієнтів з метаболічним синдромом і ожирінням в доопераційному періоді і після рестриктивних баріатричних операцій. Описано зміни параметрів вуглеводного обміну, контрінсулярного гормону кортизолу та продукції прозапальних цитокінів. Практично виявлені біохімічні зсуви є лише віддзеркаленням тих морфологічних змін, які розвиваються в жировій тканині при ожирінні. Це спонукало дисертанта на пошук можливості виправлення ситуації та стало підґрунтям патогенетичного обґрунтування запропонованого методу симультанної оментектомії.

Саме палітивній циторедукції метаболічно-агресивної жирової тканини великого сальника і присвячено сьомий розділ дослідження. Автор наголошує, що клінічний ефект від зменшення маси вісцерального жиру не залежить від того, яким чином це зменшення буде досягнуто: звичним терапевтичним чи хірургічним. І на підставі вивчення стану вуглеводного обміну після операцій із симультанним дебалкінгом сальника та аналогічних операцій без нього у пацієнтів з метаболічним синдромом та ожирінням доводить, що зменшення кількості вісцеральної жирової тканини призводить до зменшення вираженості вуглеводних розладів (а саме інсулінорезистентності) і кількості цих розладів.

Особливої уваги заслуговує восьмий розділ, де автор послідовно, ретельно висвітлює хірургічні особливості операції гастроплікації. Відчувається що це самостійна робота, де кожен випадок, кожна особливість чи ускладнення обдумані багато разів, творчо переосмислені, що йому до душі ця методика, він повністю її опанував. Це дозволило йому не тільки розробити власні модифікації операції, але й використовувати їх на різних етапах лікування. Перш за все автор використовує методику гастроплікації як

основну, базову операцію при лікуванні метаболічного синдрому та ожиріння. Крім того він пропонує нові напрямки використання методики гастроплікації: на підготовчому етапі, коли виконати складні та довготривалі шунтувальні операції не дозволяє важкий стан хворих та при необхідності корекції недоліків чи ускладнень раніше виконаних бариатричних операцій, а саме при недостатній резекції шлунка чи розтяганні шлунка. На його думку це найбільш комплаентна операція і для пацієнта, і для хірурга. Необхідно тільки чітко усвідомлювати її можливості, розуміти на яку ступінь редукції маси тіла можна розраховувати, прогнозувати вірогідні ускладнення залежно від стану хворого.

Аналітичний матеріал щодо особливостей оперативного лікування ожиріння та метаболічного синдрому логічно завершується дев'ятим розділом, де порівнюється ефективність шунтувальних та рестриктивних операцій, висвітлюються можливі ускладнення та шляхи їх попередження, представлено алгоритм вибору раціонального, персоніфікованого методу хірургічного втручання та периопераційної реабілітації. Визначено критерії та умови використання більш раціонального, щадного та органозберігаючого хірургічного втручання, яким, безумовно, є гастроплікація. Але автор підкреслює, що для отримання задовільного і для хірурга і для пацієнта результату, при виборі методу втручання необхідно враховувати очікування пацієнта щодо зменшення маси тіла, стан його здоров'я, його фізичну можливість перенести важку і тривалу операцію, психологічну готовність виконувати рекомендації або обмеження. Логічним завершенням дослідження став розроблений алгоритм вибору як метода лікування (консервативне чи оперативне) так і раціонального метода оперативного втручання.

Аналіз та обговорення одержаних даних свідчать про цілісність проведеної роботи, логічність її методологічної побудови, адекватність поетапного підходу.

Висновки насичені фактичним матеріалом, повністю відповідають меті й завданням. Дисертаційну роботу завершують чіткі практичні рекомендації.

Перелік використаних літературних джерел відповідає вимогам наказу № 40 МОН України. Основні положення дисертаційної роботи та автореферату ідентичні за

змістом, структура і оформлення їх відповідає всім вимогам, що ставляться до дисертації. Робота написана науковою але доступною мовою, відрізняється хорошим складом, логічністю і послідовністю викладення матеріалу.

Зауваження до дисертаційної роботи

Поряд з незаперечними сторонами дисертації, а також при наявності рішення комплексу важливих наукових та практичних питань виникають деякі зауваження.

Серед недоліків дисертаційної роботи, які в цілому не знижують позитивної її оцінки, слід відмітити окремі стилістичні помилки. Також деякі таблиці не дуже демонстративні, не несуть значимого смислового навантаження, їх краще було б просто описати в тексті (наприклад 3-я таблиця другого розділу).

До умовних недоліків можна віднести скромність автора. Було б доцільно видати методичні рекомендації, а також розробити стандарти допомоги при лікуванні метаболічного синдрому та ожиріння. Необхідно чітко донести до уваги всіх хірургів положення про обов'язкове визначення перед якою плановою операцією у пацієнтів з надлишковою масою тіла не лише рівня глюкози, але й інсуліну з розрахунком індексу НОМА-IR, оскільки наявність інсулінорезистентності, діабету, навіть клінічно прихованого, має принципову значимість для визначення об'єму втручання, анестезіологічного забезпечення, перебігу післяопераційного періоду та методів його ведення.

Вказані недоліки не впливають на загальне позитивне враження від представленої дисертаційної роботи.

В плані дискусії хотілося б почути від дисертанта відповіді на такі запитання:

1. Ви відмічаєте, що серед пацієнтів з ожирінням дуже поширені інсулінорезистентність (прихований діабет) та вісцеральне ожиріння, що визначає наявність метаболічного синдрому. Чи існує метаболічний синдром у пацієнтів з нормальною масою тіла або при дефіциті маси тіла? Чи використовуються у цьому разі оперативні методики лікування?

2. Ви переконливо продемонстрували, що показники рівня інсуліну, а тим більше індексу HOMA-IR не корелюють із рівнем глюкози, тому рутинне визначення глюкози може виявити лише маніфестуючі форми дабету, а інсулінорезистентність, як початкова складова метаболічного синдрому, не діагностується. Тому питання: чи завжди цей індекс відбиває наявність інсулінорезистентності і чи дійсно необхідно вдаватися до його хірургічної корекції? Де межа між доцільністю сімультанної та ізольованої оментектомії?

3. Ви описуєте таке ускладнення як «refeeding syndrom» (синдром відновленого живлення). Це рідкісне та специфічне для бариатричної хірургії ускладнення. Але здається логічним, що цей синдром може виникнути і після поширених операцій на шлунково-кишковому тракту у пацієнтів з онкологічними захворюваннями або при ускладненій виразковій хворобі або при будь-якому важкому стані пацієнтів. Питання: цей синдром притаманний лише бариатричній хірургії чи таке може зустрічатися у загальній хірургії? Як діагностувати та попереджати цей синдром?

Висновок.

Дисертація Милиці Костянтина Миколайовича «Хірургічне лікування хворих з метаболічним синдромом та ожирінням (клініко-експериментальне дослідження)», виконана на базі кафедри хірургії і проктології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України та подана до захисту до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 при ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія є актуальним і закінченим науковим дослідженням у вирішенні сучасної проблеми – підвищення ефективності лікування хворих з метаболічним синдромом та ожирінням, а саме поліпшення результатів оперативного лікування шляхом розробки диференційованого, персоніфіцированого, патогенетично обґрунтованого алгоритму вибору методу хірургічного втручання.

За своєю актуальністю, науковим та практичним значенням, глибиною і обсягом досліджень, змістом та оформленням робота повністю відповідає вимогам “Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вчених звань” МОН України стосовно докторських дисертацій, а її виконавець заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.


Офіційний опонент:
завідувач кафедри хірургії стоматологічного факультету
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця
доктор медичних наук, професор



М.І.Тутченко

Відзук надійшов за спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01
17 жовтня 2017

Вчений секретар
доктор медичних наук

 О.С.Табанук