

## **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**

Гострий некротичний панкреатит є однією з найбільш актуальних і складних проблем невідкладної абдомінальної хірургії, що зумовлено неухильним зростанням цієї патології і високої летальності за рахунок ускладнень, у ранній період панкреатогенного шоку, надалі абдомінального сепсису. Доказано, що майже в 25% хворих у ранні терміни захворювання трапляється інфікування некротичних тканин підшлункової залози як результат транслокації бактерій з кишечника. Водночас і дотепер не дослідженні механізми ушкодження кишечника при гострому панкреатиті, відсутні методи і лікарські засоби для захисту кишкового бар'єра, способи і прилади для моніторингу внутрішньочеревного тиску, виникає потреба розробки і впровадження серологічних маркерів запалення для прогнозування і ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень, моніторингу антибактеріальної терапії, оцінки тяжкості стану пацієнтів і прогнозу захворювання, діагностики порушення функції кишечника, що має важливе значення у виборі відповідної тактики хірургічного лікування.

Сучасна тактика хірургічного лікування місцевих ускладнень гострого некротичного панкреатиту ґрунтується на широкому впровадженні мініінвазивних технологій, як самостійний хірургічний метод лікування при

панкреатичних абсцесах і інфікованих псевдокістах, або як послідовний етапний підхід («step-up approach») підготовки до некрсеквестректомії, що за даними більшості авторів підвищує якість лікування, зменшує частоту ускладнень і летальних випадків. Водночас і дотепер не існує єдиної доктрини використання даних технологій, чітко не визначені покази, терміни та послідовність застосування, не вивчені можливості їх використання в поєднанні з відкритими класичними операціями.

З огляду на вищезазначене, дисертаційне дослідження, яке присвячене вирішенню вищезазначених питань, слід визнати актуальним, своєчасним, і таким, що відкриває новий напрямок у розвитку абдомінальної хірургії.

## **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.**

Ціла низка положень та заключень дисертаційного дослідження відзначається безсумнівною вагомою науковою новизною. У результаті проведеного клініко-експериментального дослідження отримані наукові дані, на основі яких розроблений новий напрямок вирішення проблеми покращання результатів лікування гострого некротичного панкреатиту шляхом впровадження патогенетично обґрунтованої покрокової хірургічної тактики, яка базується на послідовному застосуванні мініінвазивних втручань, встановлені чітких показів до конкретних етапів оперативного

лікування з урахуванням наявності та ймовірності розвитку органної недостатності, ризику та ранньої діагностики інфікування патологічних вогнищ.

На підставі аналізу результатів експериментальних досліджень встановлено, що активація лізосомальних ферментів і оксидантний стрес є важливими механізмами порушення бар'єрної функції кишечника при гострому панкреатиті. Експериментально обґрунтовано і клінічно підтверджено ефективність застосування інгібітора лізосомальних ферментів і попередника відновленого глутатіона для корекції порушення бар'єрної функції кишечника, селективної деконтамінації кишечника і селективної ентеросорбції ендотоксину. Експериментально доказано і клінічно підтверджено негативний вплив внутрішньочеревної гіпертензії на кровопостачання і метаболізм слизової кишечника, що супроводжується підвищенням транслокації бактерій в 90% тварин після 72 год експерименту і 57,4% пацієнтів після 4 тижня захворювання. Запропонований спосіб і прилад для непрямого і неінвазивного вимірювання внутрішньочеревного тиску. Науково обґрунтовано клінічна потреба визначення вмісту розчинних рецепторів sCD<sub>14</sub> у плазмі крові для прогнозу розвитку інфікування патологічних вогнищ, обґрунтована доцільність їх використання з шкалою BISAP для прогнозу розвитку органної недостатності. Вперше науково встановлено високе діагностичне значення визначення пресепсину в плазмі крові для ранньої діагностики інфікування ділянок панкреонекроу і моніторингу за ефективністю антибактеріальної терапії. Науково обґрунтована оцінка порушення функції кишечника за концентрацією цитруліна в плазмі крові і визначили прогностичне значення кишкової недостатності, як складової синдрому мультиорганної недостатності, у перебігу гострого некротичного панкреатиту.

Розроблені нові методи мініінвазивної ретроперитонеальної та ендоскопічної некрсеквестрэктомії, які дозволяють виконати адекватну санацію, видалення некротичних тканин та дренивання нагноєних

патологічних вогнищ. Доведено, що лапаротомна некрсеквестрэктомія повинна виконуватися у хворих на ГНП тільки за чіткими розробленими показаннями у строки не раніше 4 тижня захворювання.

#### **4. Теоретичне значення результатів дослідження.**

Дисертаційна робота має важливе теоретичне значення. Дисертантом встановлено, що одним з провідних механізмів розвитку порушень бар'єрної функції кишечника при гострому некротичному панкреатиті є прискорення деградації муцинів приепітеліального шару слизу та руйнація структури міжклітинного матриксу слизової оболонки кишечника за рахунок збільшення активності лізосомальних ферментів та під дією оксидантного стресу. Доведено, що зростання внутрішньочеревного тиску супроводжується розладами кровопостачання та порушенням цілісності слизової оболонки кишечника. Це, у свою чергу, сприяє транслокації мікроорганізмів в уражену панкреатичну паренхіму та призводить до її некротичного ураження. Виявлено, що розвиток системної запальної відповіді та кишкової дисфункції при гострому панкреатиті супроводжується зменшенням концентрації цитруліну в плазмі крові. Визначено, що застосування розроблених транскутанних ат ендоскопічних доступів методів зменшує травматичність хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту та частоту післяопераційних ускладнень.

#### **5. Практичне значення результатів дослідження.**

Застосування розробленого комплексу діагностичних та лікувальних заходів у хворих на ГНП з врахуванням специфічних особливостей фаз та варіантів перебігу захворювання, дозволило індивідуалізувати хірургічну тактику, що сприяло поліпшенню результатів хірургічного лікування, зменшенню частоти гнійно-септичних ускладнень та летальності.

У результаті наукових експериментальних і клінічних досліджень опрацьовано та запроваджено стратифікацію хворих на гострий некротичний панкреатит при їх госпіталізації за шкалою BISAP і концентрацією CD14-рецепторів у плазмі крові для вибору відповідної хірургічної тактики

лікування; медикаментозний захист кишкового бар'єра в ранній термін гострого некротичного панкреатиту введенням N-ацетилцистеїну і L-лізину есценату; селективну деконтамінацію кишечника у хворих на тяжкий гострий некротичний панкреатит за запропонованою схемою; моніторинг внутрішньочеревного тиску запропонованим непрямим і неінвазивним способом та приладом у хворих на тяжкий гострий некротичний панкреатит з внутрішньочеревною гіпертензією і абдомінальним компартмент синдромом; діагностику порушення функції кишечника за концентрацією цитруліна в плазмі крові; прогнозування розвитку гнійно-септичних ускладнень і проникності кишкового бар'єра для ліполісахариду за концентрацією розчинних CD14-рецепторів у плазмі крові; ранню діагностику інфікування вогнищ панкреонекрозу і моніторинг антибактеріальної терапії за концентрацією пресепсину в плазмі крові; алгоритм корекції порушення функції кишечника та інтенсивної терапії внутрішньочеревної гіпертензії й абдомінального компартмент синдрому; методи ендоскопічного лікування гострих рідинних та некротичних скупчень, мініінвазивної прямої некрсеквестрэктомії під контролем ехо-ендоскопу; комбінований ретроперионеально-відео-ендоскопічний доступ, в якому одночасно використовуються переваги ендоскопічного та люмботомного відео-контрольованого методів некрсеквестрэктомії: на першому етапі під УЗД контролем встановлювали транскутанний дренаж, на другому – за допомогою ехо-відеоендоскопу проводили пункцію утворення через стінку шлунку або дванадцятипалої кишки та, за потреби, виконували його внутрішнє дронування з використанням пластикових або металевих стентів. Розроблений діагностичний та лікувальний алгоритми, рекомендований комплекс медикаментозних засобів, діапевтичні втручання та методи оперативних втручань з приводу ГНП впроваджені в хірургічну практику лікувальних закладів України шляхом проведення виїзних семінарів, науково–практичних конференцій.

Матеріали дисертації включені в навчальну програму на кафедрі хірургії та трансплантології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, загальної хірургії, анестезіології та реаніматології, патологічної фізіології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у роботу медичних закладів України шляхом проведення виїзних семінарів та науково–практичних конференцій.

#### **6. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Експериментальні дослідження проведено за допомогою загальноновизнаних моделей гострого панкреатиту на 180 тваринах, що є достатнім для отримання репрезентативних даних. Для опису явищ, що вивчались, застосовані адекватні сучасні методики досліджень: спектрофотометричні, люмінесцентні, біохімічні, інструментальні, математичні.

У клінічних умовах обстежено 468 хворих на гострий некротичний панкреатит. Включені до дослідження хворі перебували на стаціонарному лікуванні в ОКУ ЛШМД м. Чернівці та ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» за період з 2006 по 2018 рр.

Об'єм матеріалу достатній для аргументації та обґрунтування наукових положень, висновків та рекомендацій.

Достовірність отриманих результатів підтверджена статистичним аналізом.

Викладені в роботі наукові положення логічно і аргументовано витікають з результатів досліджень.

#### **7. Зміст та оформлення роботи.**

Робота написана за загальноприйнятим планом, викладена на 298 сторінках машинопису (270 без врахування сторінок, на яких наведені список використаної літератури) і складається із розділів: вступ, огляд літератури,

матеріал та методи досліджень, чотирьох розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел. Робота проілюстрована 50 таблицями та 63 рисунками.

У вступній частині дисертант достатньо обґрунтовано сформулював актуальність теми. Чітко сформульовано мету дослідження. Завдання викладено логічно-послідовно та вичерпно, вони у повній мірі надають можливість реалізувати цільову настанову дослідження. Досить добре подані об'єкт, предмет та методи дослідження. Вступ містить всі складові, передбачені чинними вимогами до дисертаційної роботи.

У **першому розділі** подано огляд літератури за темою дисертації, в якому автор детально проаналізував сучасні погляди на проблеми лікування гострого некротичного панкреатиту. Розділ написаний логічно. Відбір літературних джерел та їх критичний аналіз засвідчує про професійний рівень та наукову зрілість автора. Розділ закінчується обґрунтуванням необхідності проведення подальших досліджень по даній проблемі.

**Другий розділ** дисертації “Матеріали та методи досліджень” містить три підрозділи описує матеріал дослідження: 180 білих щурів, 468 хворих на різні форми гострого панкреатиту – із них 151 пацієнтів основної групи і 317 осіб – група порівняння. Детально описана методика експерименту, розподіл тварин на групи, способи введення препаратів. Клінічний матеріал викладений чітко, коректно обґрунтовані етапи дослідження. Вказано, що клінічні дослідження проведені на клінічній базі кафедри загальної хірургії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» в ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» та базі Національного інституту хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова АМН України в період з 2006 по 2018 рр. Наведені клінічні, лабораторні та інструментальні методи досліджень, шкали оцінки важкості стану пацієнтів. Звертає на себе увагу обґрунтований вибір статистичних методів.

У третьому розділі наведені дані щодо патогенезу порушень бар'єрної функції кишечника при гострому некротичному панкреатиті та експериментального обґрунтування методів їх медикаментозної корекції.

В першому підрозділі встановлено, що в ранню фазу гострого некротичного панкреатиту збільшується активність лізосомальних ферментів, зокрема N-ацетил-глікозидози, бета-галактозидози, які зумовлюють деградацію макромолекулярних компонентів приєпітеліального слизу та основної речовини слизової оболонки тонкої кишки.

В другому підрозділі виявлено, що в слизовій оболонці активується оксидантний стрес на тлі падіння рівня компонентів антиоксидантного захисту, особливо – відновленого глутатіону, концентрація якого зменшувалася вдвічі. Зазначені зміни призводять до розвитку гіперпроникливості кишкової стінки, що підтверджується збільшенням відношення екскреції лактулози до манніту у п'ять разів.

В третьому підрозділі висвітлено зміни мікрофлори слизової оболонки дистальних відділів тонкої кишки, які полягають в елімінації грампозитивних індигенних анаеробних бактерій та активній колонізації біотопу грамнегативними патогенними ентеробактеріями на високому популяційному рівні, що дозволяє їм подолати кишковий бар'єр і здійснювати транслокацію у внутрішнє середовище організму.

В четвертому підрозділі встановлено, що внутрішньочеревна гіпертензія сприяє прогресуванню порушенню бар'єрної функції кишечника за рахунок порушень кровопостачання його слизової оболонки.

В п'ятому підрозділі, який складається з трьох пунктів, проведено експериментальне обґрунтування методів медикаментозного захисту бар'єрної функції кишечника шляхом використання інгібітора вивільнення лізосомальних ферментів L-лізин есцинату, попередника відновленого глутатіону N-ацетилцистеїну та селективної деконтамінації кишечника комбінованим застосуванням ципрофлоксацину та рифаксиміну.



**Четвертий розділ** «Прогнозування та рання діагностика ускладнень гострого некротичного панкреатиту» складається з трьох підрозділів.

В першому підрозділі автор підтвердив ефективність шкали BISAP щодо прогнозування органної недостатності та смертності пацієнтів із гострим некротичним панкреатитом. Показано, що введення в її склад показника концентрації розчинних рецепторів sCD14 дозволяє суттєво підвищити чутливість та специфічність шкали.

В другому підрозділі показано, що для більш об'єктивної оцінки ступеня кишкової недостатності при гострому некротичному панкреатиті можливо використання концентрації цитруліну у крові.

В третьому підрозділі проведений аналіз ефективності використання біологічних маркерів щодо діагностики гнійно-септичних ускладнень та показано, що пресепсин є найбільш інформативним критерієм, особливо на ранніх стадіях.

Розділ інформативний, містить статистично обґрунтовані висновки.

**П'ятий розділ** присвячений інтенсивній терапії та медикаментозній корекції кишкової дисфункції у хворих на гострий некротичний панкреатит. В першому підрозділі автором висвітлюються нові підходи до проведення інфузійної терапії, знеболення та профілактики органної недостатності.

В другому підрозділі автором наведено дані щодо застосування антибактеріальних препаратів на основі проведених у клініці мікробіологічних досліджень. Визначено покази та ефективні методи їх введення.

В третьому підрозділі обґрунтовано використання розробленого алгоритму раннього ентерального харчування.

В четвертому підрозділі описано розроблений алгоритм корекції кишкової недостатності залежно від її ступеня тяжкості. Використання сучасного консервативного лікування і раціонального ентерального харчування дозволило досягти одужання в 32,2% пацієнтів основної групи без хірургічних втручань, що майже вдвічі більше, ніж у групі порівняння.

**Шостий розділ** є безумовно центральним у дисертаційному дослідженні, оскільки в ньому наведені дані, які з позицій доказової медицини засвідчують ефективність розробленої тактики покрокового використання мініінвазивних втручань у хірургічному лікуванні гострого некротичного панкреатиту.

В першому підрозділі наведено тактичні підходи застосування транскутанних втручань під контролем ультразвукового дослідження. Автором проведений аналіз їх ефективності в різні терміни перебігу гострого некротичного панкреатиту, встановлені фактори, що сприяли потребі у повторних втручаннях.

В другому підрозділі висвітлюються питання техніки та показів до проведення ендоскопічних втручань з використанням ехо-відеоендоскопу. Підрозділ вдало ілюстрований, містить детальний опис методики ендоскопічної некрсеквестректомії. Визначені умови та оптимальні терміни для виконання даних втручань. Проаналізовано чинники, які сприяли розвитку ускладнень

В третьому підрозділі приведені результати використання мініінвазивних відео-контрольованих ретроперитонеальних панкреатонекрсеквестректомій. Автором встановлено, що данні втручання є ефективним методом санації інфікованих некротичних скупчень у різні терміни гострого некротичного панкреатиту.

В четвертому підрозділі автором обґрунтовуються покази до застосування запропонованого комбінованого ретроперитонеально-відеоендоскопічного доступу, в якому одночасно використовуються переваги ендоскопічного та люмботомного методів некрсеквестректомії.

В п'ятому підрозділі автор наводить дані щодо лапаротомних втручань, обговорюються покази та технічні аспекти їх виконання. За даними автора лапаротомна некрсеквестректомія повинна виконуватися у хворих на ГНП тільки за чіткими розробленими показаннями у строки не раніше 4

тижня захворювання, після відмежування секвестрів і зони некрозу від неуражених тканин підшлункової залози та стабілізації стану пацієнтів.

В шостому підрозділі проведений аналіз ефективності запропонованого покрокового підходу порівняно з лапаротомними. Встановлено, що застосування розроблених підходів до хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту зменшенню частоти післяопераційних ускладнень в 2,5 рази та рівня післяопераційної летальності на 16,1%.

**«Аналіз та узагальнення результатів досліджень»** є завершальним. У ньому проведений кінцевий аналіз отриманих даних дослідження з їх науково-теоретичним узагальненням та практично-прикладними висновками. Після ознайомлення з попереднім, достатньо об'ємним матеріалом, це дозволяє ще раз цілісно сприйняти ідею та основні положення дисертації. Висновки сформульовані конкретно і повноцінно. Вони віддзеркалюють основний зміст результатів дослідження.

Список використаних джерел містить 418 посилань (169 – вітчизняних, 249 – закордонних).

## **8. 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.

## **9. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.**

Дисертаційна робота, як і кожне наукове дослідження, не позбавлена ряду зауважень. До них слід віднести наступні:

1. Дисертація написана літературною мовою, однак зустрічаються окремі невдалі вирази та певна кількість орфографічних помилок.
2. Розділ «Огляд літератури» містить окремі дані, які не стосуються мети та завдань роботи.
3. Розділ «Матеріал і методи дослідження» містить детальний опис окремих загальновідомих методів дослідження.
4. Розділи власних досліджень розпочинаються зі вступу, який занадто деталізований, оскільки основні сучасні наукові погляди на вивчаєму в тому чи іншому розділі проблему досить детально викладені в розділі «Огляд літератури».
5. Розділ 3 містить велику кількість цифрового матеріалу в таблицях, який можна було б представити у вигляді графіків.
6. Спостерігається повторення окремих даних у різних підрозділах
7. Список літератури складений у відповідності з вимогами, але зустрічаються окремі застарілі наукові праці.

Проте наведені зауваження не носять принципового характеру і не знижують високої наукової та практичної цінності дисертації.

Хотілося б почути на захисті відповіді на наступні запитання:

Чому Ви рекомендуєте використовувати ендоскопічну санацію вогнищ панкреонекрозу після 4 тижня захворювання? В яких ситуаціях даний доступ доцільно застосовувати в більш ранні терміни?

Якому доступу Ви надаєте перевагу при виконанні лапаротомної некрсеквестрэктомії?

Чим обґрунтований вибір саме цитруліну в якості діагностичного критерію кишкової дисфункції в хворих на ГНП?

## **10. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.**

Напрацьовані способи діагностики, прогнозування перебігу та лікування різних форм гострого панкреатиту можуть бути застосовані в роботі хірургічних відділень різних рівнів. Результати досліджень можуть бути використаними для підготовки лікарських кадрів у вищих медичних навчальних закладах.

## **11. 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 в медичній науці, що в сукупності забезпечують розв'язання значної прикладної проблеми – 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:

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри хірургії та судинної хірургії

Національна медична академія післядипломної освіти

імені П. Л. Шупика МОЗ України



С. І. Саволюк

*Саволюк*  
*Саволюк*  
СВІДЧУ  
СЕКРЕТАР  
18.03.19

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.