

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Шуляренка В.А. на дисертаційну роботу Трофімова Миколи Володимировича "Експериментально-клінічне обґрунтування вибору методу лікування хворих з виразковими кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту", подану до захисту в спеціалізовану вчену Раду Д 26.561.01 при ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.03 – хірургія

Актуальність вибраної теми дисертації

За останні роки значно збільшилося число шлунково–кишкових кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту виразкового генезу. Так, за даними МОЗ України, найбільше зростання випадків виразкової кровотечі в нашій країні відбувається в останні 5 років: 2009 – 21672 випадки, 2010 – 21261 пацієнт, 2012 – 2191 хворий.. В останні роки спостерігається помітний прогрес у діагностиці і лікуванні виразкових гастродуоденальних кровотеч, який пов'язаний з розвитком ендоскопічної техніки. Але низка вітчизняних авторів (В.В. Бойко та співавт., 2010, П.Д. Фомін та співавт., 2012) наводить, що кількість оперативних втручань при цій патології коливається в межах від 5 до 20%, з летальністю 8 – 48%. Такий великий відсоток випадків післяопераційної летальності пов'язаний з тим, що хворі у своїй більшості похилого і старечого віку, надходять до стаціонару у тяжкому стані, перебіг захворювання обтяжується грізною супутньою кардіологічною патологією і виконання оперативного втручання є фактично “операцією відчаю”. Велику роль в цьому відіграє той факт, що лікувальних закладів не оснащені належним чином сучасною ендоскопічною апаратурою для надання допомоги хворим на виразкові кровотечі, і особливо гостро це питання стоїть у центральних районних лікарнях.

Незважаючи на значні успіхи в діагностиці та лікуванні шлунково-кишкових кровотеч виразкового генезу, залишаються не вирішеними питання етіопатогенезу та хірургічної тактики при даному захворюванні. Достатньо

суперечливі повідомлення різних клінік з питань лікувальної тактики, за результатами консервативного, ендоскопічного та оперативного лікування. Все вищезгадане доводить, що проблема лікування кровоточивої гастродуоденальної виразки є актуальною і має не тільки медичне, але і соціальне та економічне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково–дослідних робіт 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 лікуванні хворих на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини” (номер державної реєстрації 0115U0011922).

Новизна дослідження та одержаних результатів

В роботі вперше проведене комплексне обстеження хворих на кровоточиву гастродуоденальну виразку з урахуванням даних клінічного, ендоскопічного, морфологічного, мікробіологічного, біохімічного та імунологічного обстежень. Вперше проведене імуногістохімічне дослідження активності індукцибельної NO-синтази периульцерозної ділянки слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки при різних станах місцевого ендоскопічного гемостазу. Вперше проведено дослідження динаміки стабільних метаболітів оксиду азоту сироватки крові в хворих з виразковими кровотечами. Вперше проведено дослідження складу мікрофлори периульцерозної ділянки слизової оболонки та її чутливість до різних груп антибактеріальних препаратів. Вперше проведено дослідження основних показників імунної

системи у хворих шлунково-кишковою кровотечею виразкового генезу у порівнянні з клініко–ендоскопічною картиною та даними морфологічних, спектрофлуориметричних, біохімічних, імуногістохімічних та мікробіологічних досліджень.

Вперше проведено експериментальне моделювання гострої та хронічної стресової та медикаментозної кровоточивої виразки та проведено морфологічне та імуногістохімічне дослідження субстрату захворювання саме при активній кровотечі, що неможливо зробити в клінічних умовах.

За результатами комплексного дослідження периульцерозної ділянки слизової оболонки, динаміки стабільних метаболітів оксиду азоту та серотоніну сироватки крові автором виявлений факт, що в тяжких формах крововтрати, активній цівковій кровотечі та виникненні її рецидиву в 88,9% пацієнтів спостерігається виражена активність індукцибельної NO-синтази перульцерозної ділянки та її обсіменіння мікроорганізмами типу *Streptococcus β-haemoliticus* та *Klebsiella pneumoniae*. Вказані дані мають кореляційну залежність з динамкою стабільних метаболітів оксиду азоту та серотоніну сироватки крові. Спостерегається зростання означених показників на третю добу лікування більше ніж на 70% ($r=0,9$) з $4,74 \pm 1,5$ нмоль/мл ($p < 0,01$) до $10,3 \pm 3,8$ нмоль/мл. та з $0,04 \pm 0,015$ до $7,87 \pm 1,23$ мкмоль/мл ($p < 0,01$) відповідно. На основі проведених даних створена інтегральна шкала ймовірності розвитку рецидиву кровотечі, застосовуючи яку можна прогнозувати її розвиток при кровоточивих гастро дуоденальних виразках.

На підставі отриманих даних розроблені “Спосіб гастродуоденопластики при кровоточивій виразці дванадцятипалої кишки” (Патент України на винахід № 107252 від 10.12.14), “Спосіб визначення ризику рецидиву шлунково-кишкової кровотечі виразкового генезу” (Патент України № 59730 від 25.05.11), “Спосіб ендоскопічної діагностики загрози рецидиву шлунково-кишкової кровотечі” (Патент України № 59731 від 25.05.11), “Спосіб лікування кровотечі з гастродуоденальних виразок” (Патент України № 66577 від 10.01.12), “Спосіб визначення рецидиву шлунково-кишкової кровотечі” (Патент України № 59395

від 10.05.11), “Спосіб профілактики рецидиву гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу” (Патент України № 61097 від 11.07.11), “Спосіб профілактики рецидиву кровотечі з гастродуоденальних виразок” Патент України № 66575 від 10.01.12), “Спосіб лікування гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу” (Патент України № 59404 від 10.05.11), “Спосіб лікування кровотечі з гастродуоденальних виразок” (Патент України № 66577 від 10.01.12) та “Спосіб лікування гастродуоденальної кровотечі невиразкового генезу у вагітних” (Патент України № 7310 від 10.09.12), які включені в Реєстр медико-біологічних і науково-технічних нововведень МОЗ України.

Практичне значення результатів дослідження

Автором удосконалений діагностично–лікувальний алгоритм при шлунково-кишкових кровотечах виразкового генезу залежно від ступеня крововтрати, перебігу захворювання, стану місцевого ендоскопічного гемостазу. Розроблена та обґрунтована послідовність дій ендоскопічного гемостазу в умовах недостатнього ендоскопічного забезпечення лікувальних закладів, та удосконалений комплекс консервативної терапії хворих з кровоточивою гастро дуоденальною виразкою, що дозволило істотно знизити кількість рецидивних кровотеч. Визначені ознаки та критерії ймовірності, на фоні яких відбувається розвиток рецидивної кровотечі означеної категорії хворих. Чітко визначені показання до застосування хірургічного лікування хворих. Удосконалені технічні елементи оперативного втручання, що дозволило істотно скоротити середнє перебування хворих в стаціонарі після операції $16,9 \pm 7,1$ до $10,3 \pm 1,2$ днів та знизити показники післяопераційної летальності до 4,1%.

Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації

Наукові положення дисертації витікають з аналізу цілком достатньої кількості клінічних спостережень (2755 хворих). Пацієнти обстежені з

використанням сучасних методик досліджень, які мають високу діагностичну і достатньо інформативну цінність, що обумовлює репрезентативність матеріалу. Отже, отримані дані викладені в основних положеннях, висновках і рекомендаціях сформульованих у дисертації мають об'єктивну обґрунтованість та достовірність за рахунок адекватних, ретельно проведених статистичних досліджень.

Практичні рекомендації містять цінні для практичного лікаря положення, які можуть бути використані в роботі хірургічних відділень лікувальних установ, що недостатньо оснащені ендоскопічною апаратурою для надання ургентної допомоги хворим з гастродуоденальними кровотечами.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Матеріали роботи висвітлені автором у 49 наукових працях, з них 1 монографія, у 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.

Результати роботи були представлені та обговорені на 20 конференціях та з'їздах, в тому числі на XIV Конгресі Європейського товариства хірургів (Турін, Італія, 2010); Всеукраїнській науково-практичній конференції “VI Скліфосовські читання “Хірургія ХХІ сторіччя”” (Полтава, 2011); IV Українській науково-практичній конференції “Актуальні проблеми хірургічної гастроентерології” (Донецьк-Святогірськ, 2011); IV симпозіумі “Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія” (Полтава-Миргород, 2011); XV Конгресі Європейського товариства хірургів (Краків, Польща, 2011); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Впровадження сучасних інноваційних медичних технологій в практику лікувально-профілактичних закладів Укрзалізниці” (Дніпропетровськ, 2012); Всеукраїнській науково-

практичній конференції “Актуальні питання клінічної хірургії” (Дніпропетровськ, 2012); V Українському тижні гастроентерологів (Дніпропетровськ, 2012); Науково-практичній конференції “Сучасні аспекти абдомінальної хірургії” (Київ, 2012); XVI Конгресі Європейського товариства хірургів (Стамбул, Туреччина, 2012); засіданні Проблемної комісії з хірургії в Національному інституті клінічної та експериментальної хірургії імені О.О. Шалімова (Київ, 2012); VI симпозиумі “Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія” (Мукачево 2013); XVII Конгресі Європейського товариства хірургів (Мелієха, Мальта, 2013); V з’їзді лікарів-ендоскопістів України (Одеса, 2014); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні питання в хірургії” (Вінниця, 2014); засіданні Асоціації гінекологів Дніпропетровської області (2014), засіданні Асоціації хірургів Дніпропетровської області, (2015), спільному засіданні кафедр загальної хірургії і хірургії №2 ДЗ “Дніпропетровська медична академія МОЗ України” (2015), VIII Конгресі Китайських медичних коледжів та XIX Конгресі Європейського товариства хірургів (Пекін, Китай, 2015), XXIII з’їзді хірургів України (Київ, 2015).

Автореферат оформлений згідно сучасних вимог, його зміст повністю відповідає суті та обсягу дисертаційних досліджень.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

При вивченні дисертації виявлена низка недоліків, які не є суттєвими і не зменшують загальної позитивної оцінки роботи.

Розділ 1 містить огляд літератури, який висвітлює основні проблеми з критичної точки зору, проте, в ньому досить ємко висвітлені експериментальні дослідження. Деякі з них є не досить сучасними і мають історичну цінність.

В розділі 2 наведено занадто багато наведено інформативного матеріалу при ретельному аналізі морфологічного стану слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Було б доцільно навести лише показові моменти.

Разом з цим, хотілося б одержати пояснення на деякі запитання:

1). Чи може впливати на динаміку рівня стабільних метаболітів оксиду

азоту сироватки крові розщеплення крові, що вилилася в кишечник при кровотечі?

2). Яку роль відіграє обсіменіння периульцерозної ділянки мікроорганізмами типу *Klebsiella pneumoniae* та *Streptococcus β-haemoliticus* в розвитку рецидивної кровотечі?

3). Вкажіть показання до застосування резекційних втручань в лікуванні виразкової кровотечі? Їх переваги та недоліки?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці

Дисертаційна робота Трофімова М.В. “ Експериментально-клінічне обґрунтування вибору методу лікування хворих з виразковими кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту ” є завершеною науковою працею, в якій на підставі проведених автором досліджень сформульовані положення, сукупність яких можна розцінювати, як новий підхід у вирішенні актуальної проблеми – діагностики та лікуванні виразкової гастро дуоденальної кровотечі. Одержані автором результати дослідження дають наукове обґрунтування новим можливостям консервативного, ендоскопічного та хірургічного лікування цієї патології. Впровадження запатентованих методик діагностики гемостазу шлунково–кишкової кровотечі та прогнозування виникнення її рецидиву дають змогу достовірно знизити відсоток рецидивних кровотеч. Розроблені дисертантом методи ендоскопічного лікування дозволяють істотно поліпшити результати лікування хворих шлунково-кишковою кровотечею виразкового генезу, навіть в умовах недостатнього забезпечення лікувальних закладів сучасною ендоскопічною технікою, що особливо важливо для центральних районних лікарень. Оперативне лікування слід проводити при неефективності консервативного та ендоскопічного методів. Застосування нових тактико–технічних прийомів операції створює умови для скорішого загоювання розриву слизової оболонки, і тим самим зменшує строки післяопераційного лікування.

Висновок

За своєю актуальністю, обсягом досліджень, науковою новизною та практичною цінністю, дисертаційна робота доцента Трофімова М.В. “Експериментально-клінічне обґрунтування вибору методу лікування хворих з виразковими кровотечами з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту” цілком відповідає вимогам пункту 10 ”Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань” ДАК України, що пред’являються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. Дисертація відповідає спеціальності 14.01.03 – хірургія, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук.

Професор кафедри хірургії та проктології
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
д.мед.н., професор

Шуляренко В.А.