

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента на дисертацію Ротаря 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**

### **1. Актуальність обраної теми.**

Гострий панкреатит - одне з найбільш поширених хірургічних захворювань, яке супроводжується високою частотою ускладнень та потребує надмірно великих затрат на лікування. Незважаючи на надзвичайно великий об'єм проведених останнім часом досліджень, удосконалення методів його діагностики і лікування, це захворювання залишається важливою медико-соціальною проблемою. Так, за останні роки спостерігається неспинне зростання кількості хворих на гострий некротичний панкреатит в структурі гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини. Показники незадовільних результатів лікування та летальності при даному захворюванні не мають сталої тенденції до зниження і складають від 5% до 25% в токсичній фазі захворювання і до 45% - при інфікованому панкреонекрозі з розвитком абдомінального сепсису. Прослідковується тенденція до збільшення частки пацієнтів із органною недостатністю та гнійно-септичними ускладненнями, що визначає тяжкий, прогностично несприятливий перебіг захворювання.

Проблема лікування хворих на ГНП має не тільки медичний, але і не менш важливий соціально-економічний аспект, у зв'язку з домінуванням серед пацієнтів осіб працездатного віку, тривалим перебуванням хворих на лікарняному ліжку, значними витратами на медикаментозну терапію, а після одужання – тривалою втратою працездатності і надалі часто інвалідизацією.

В останні роки спостерігається активний розвиток мінімально інвазивних технологій в хірургічному лікуванні ГНП та його ускладнень. Найчастіше застосовують втручання під ультразвуковим контролем транскутанні пункції, дренажування, а також відеолапароскопію. Однак зазначені технології не дають можливість провести адекватної санації вогнищ інфікованого панкреонекрозу шляхом некрсеквестрэктомії, що зумовлює необхідність виконання традиційних лапаротомних втручань, які характеризуються високою травматичністю та сприяють посиленню проявів органної недостатності. Практично не висвітленими у дослідженнях вітчизняних авторів є методи ендоскопічної трасмуральної некрсеквестрэктомії під ендо-ультразвуковим контролем та їх комбіноване застосування з черезшкірними мініінвазивними втручаннями.

З огляду на вищезазначене, дисертаційне дослідження, яке власне присвячене науково-теоретичному та практично-прикладному опрацюванню питань хірургічної тактики лікування ГНП та його ускладнень, слід визнати без сумніву актуальним, інноваційним, і таким, що відкриває новий напрямок у розвитку хірургічної панкреатології.

**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.**

Робота відрізняється вагомою науковою новизною. Дисертантом в експерименті розкрито нові механізми розвитку кишкової дисфункції за умов експериментального гострого некротичного панкреатиту. Вперше встановлено вплив внутрішньочеревної гіпертензії на проникність кишкового бар'єру для бактерій та ендотоксину при експериментальному ГНП. Розпрацьований спосіб і прилад для непрямого і неінвазивного вимірювання внутрішньочеревного тиску. Вперше експериментально обґрунтований та використаний в клінічній практиці інгібітор лізосомальних ферментів L-лізіну есценат і попередник відновленого глутатіону N-ацетилцистеїн для захисту кишкового бар'єра при гострому некротичному панкреатиті, ципрофлоксацин і рифаксимін, за запропонованою схемою, для селективної деконтамінації кишечника. У хворих на гострий некротичний панкреатит вперше використали оцінку порушення функції кишечника за концентрацією цитруліну в плазмі крові і науково доказали прогностичне значення кишкової недостатності, як складової синдрому мультиорганної дисфункції, у перебігу захворювання. За результатами дослідження науково доведена клінічна потреба визначення вмісту розчинних рецепторів sCD14 у плазмі крові у хворих на гострий некротичний панкреатит для прогнозу розвитку інфікування патологічних вогнищ при госпіталізації й обґрунтована доцільність їх використання з шкалою BISAP для підвищення вірогідності розвитку постійної форми органної недостатності. Вперше встановлено високу ефективність пресепсину для ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту, порівнюючи з прокальцитоніном, інтерлейкіном-6 і С-реактивним протеїном. Розпрацьований алгоритм раннього ентєрального харчування і алгоритм корекції кишкової недостатності. Науково обґрунтований і розпрацьований мультимодальний підхід використання запропонованих мініінвазивних транскутанних та ехо-контрольованих ендоскопічних втручань в якості початкового хірургічного лікування з покроковим застосуванням на

подальших етапах більш травматичних втручань, розпрацьовані та впроваджені в клініку малотравматичні способи транскутанного та ехо-контрольованого ендоскопічного доступів до патологічних вогнищ ГНП, обґрунтована ефективність мініінвазивних методів некрсеквестрєктомії, встановлені показання до їх використання залежно від фази та особливостей перебігу ГНП.

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

На підставі аналізу результатів експериментальних досліджень розкрито ключові аспекти порушень бар'єрної функції кишечника, які включають деградацію муцинів приєпітеліального шару слизу та білково-полісахаридних макромолекул екстрацелюлярного матриксу слизової оболонки тонкої кишки під дією активованих лізосомальних ферментів та оксидантного стресу, що лежить в основі підвищеної проникності кишкової стінки та сприяє її надлишкової колонізації патогенними ентеробактеріями, транслокації кишкових мікроорганізмів та ендотоксину у внутрішні середовища організму. Встановлено негативний вплив внутрішньочеревної гіпертензії на стан кишкового бар'єру при експериментальному ГНП та розроблено неінвазивний спосіб її моніторингу. Експериментально обґрунтовано та використано медикаментозний комплекс для корекції порушень бар'єрної функції кишечника при ГНП, що включає застосування інгібіторів лізосомальних ферментів, попередників відновленого глутатіону, селективної деконтамінації кишечника.

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

У результаті наукових експериментальних і клінічних досліджень опрацьовано та запроваджено у діяльність лікувальних установ медикаментозний захист кишкового бар'єру в ранній термін гострого некротичного панкреатиту введенням N-ацетилцистеїну і L-лізину есценату впродовж перших 2-3 діб від початку захворювання; селективну деконтамінацію кишечника рїфаксиміном і ципрофлоксацином за

запропонованою схемою; моніторинг внутрішньочеревного тиску запропонованим непрямим і неінвазивним способом та приладом у хворих з внутрішньочеревною гіпертензією і абдомінальним компартмент синдромом; селективну сорбцію із кишечника ендотоксину (ліпополісахариду) грамнегативних бактерій нанокапсульованими формами хітозану і колімістату; стратифікацію хворих на гострий некротичний панкреатит при госпіталізації за шкалою BISAP і концентрацією CD14-рецепторів у плазмі крові для вибору відповідної хірургічної тактики лікування; діагностику порушення функції кишечника за концентрацією цитруліна в плазмі крові; прогнозування розвитку гнійно-септичних ускладнень і проникності кишкового бар'єра для ліпополісахариду за концентрацією розчинних CD14-рецепторів у плазмі крові; ранню діагностику інфікування вогнищ панкреонекрозу і моніторинг антибактеріальної терапії за концентрацією пресепсину в плазмі крові; корекцію порушення функції кишечника та інтенсивну терапію внутрішньочеревної гіпертензії й абдомінального компартмент синдрому за розпрацьованим і впровадженим алгоритмом; комбінований ретроперитонеально-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 дренивання з використанням пластикових або металевих стентів; вперше у вітчизняній хірургічній практиці запропоновані методи ендоскопічного лікування гострих рідинних та некротичних скупчень, мініінвазивної прямої некрсеквестрэктомії під контролем ехо-ендоскопу, комбінований ретроперитонеально-ендоскопічний доступ для санації патологічних вогнищ ГНП, які дозволяють локалізувати патологічне вогнище, ефективно під візуальним контролем виконати оперативне

втручання з мінімальним травмуванням для пацієнта та уникнути контакту інфікованого вмісту з черевною порожниною.

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

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

Усі наукові положення дисертаційного дослідження, висновки та практичні рекомендації чітко сформульовані та обґрунтовані отриманими результатами. Дисертація виконана на високому науковому і методичному рівні із використанням достатнього за обсягом матеріалу досліджень (180 дослідних тварин і 468 хворих на гострий панкреатит) та сучасних методик (експериментальні, морфологічні, гістологічні, імунологічні, бактеріологічні, клінічні, біохімічні, інструментальні, статистичні), комплексне застосування яких відповідає поставленим завданням і забезпечує достовірність отриманих результатів. Результати всіх експериментальних та клінічних досліджень задокументовані, статистично оброблені із застосуванням адекватних методів. Узагальнюючі дані відповідають отриманому фактичному матеріалу, а сформульовані у дисертації наукові положення та висновки обґрунтовані отриманими даними. Чітко сформульовано рекомендації щодо наукового і практичного застосування отриманих результатів.

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

Дисертаційна робота викладена на 298 сторінках машинописного тексту, з яких основний зміст складає 270 сторінок. Дисертація побудована за традиційною схемою: «Анотація», «Вступ», «Огляд літератури», «Матеріали та методи досліджень», чотири розділи власних досліджень, «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», «Висновки», «Список використаних

джерел».

В анотації стисло викладено основні результати дослідження, водночас зустрічаються окремі невдалі лінгвістично-стилістичні звороти, які доцільно вправити.

У вступі чітко сформульовані мета і завдання дослідження, показані наукова новизна, теоретична і практична значимість отриманих результатів.

Розділ «Огляд літератури» викладений на 37 сторінках, складається з чотирьох підрозділів, в яких послідовно проаналізовані проблемні питання патогенезу гострого панкреатиту, роль кишкової дисфункції у розвитку захворювання, сучасні проблеми прогнозування його перебігу, діагностики та лікування. Характерною особливістю даного розділу є критичний аналіз даних літератури, що дозволило автору виділити найбільш проблемні моменти. Розділ закінчується коротким резюме, де наголошено на питаннях, які потребують подальшого вивчення.

Розділ 2 «Матеріал і методи досліджень» викладений на 21 сторінці, складається з двох окремих традиційних підрозділів, в яких описаний матеріал та методи досліджень. Охарактеризовано експериментальний матеріал. Детально описані обстежені хворі, показані наявні ускладнення. Подані методики моделювання експериментального гострого панкреатиту, методи досліджень.

Розділ 3 «Порушення бар'єрної функції кишечника при експериментальному гострому некротичному панкреатиті та обґрунтування методів її захисту» викладений на 31 сторінці, складається з 5 підрозділів, містить 4 рисунки та 20 таблиць. У перших чотирьох підрозділах наведено результати з вивчення нових механізмів порушення бар'єрної функції кишечника при гострому панкреатиті. Одержані результати досліджень відрізняються вагомою науковою новизною. Зокрема, дисертантом встановлено, що за умов розвитку експериментального некротичного панкреатиту відбувається деградація структурних компонентів слизової оболонки кишечника під дією активованих лізосомальних ферментів та

оксидантних факторів агресії, її колонізація умовно патогенними та патогенними ентеробактеріями, що супроводжується зменшенням її бар'єрних властивостей щодо мікроорганізмів та їх токсинів. Треба відмітити, що цифровий матеріал 3 розділу дисертації оброблений із застосуванням сучасного математично-статистичного аналізу, що дозволило автору комплексно розглянути досліджені процеси і зробити адекватні, підтвержені узагальнення.

Отримані результати логічно намітили шляхи подальших досліджень патогенезу гострого панкреатиту та методів його лікування і профілактики ускладнень. Зокрема, у п'ятому підрозділі наведено результати експериментального обґрунтування запропонованих методів медикаментозної корекції виявлених розладів, спрямованих на відновлення бар'єрної функції кишечника та зменшення проявів кишкової недостатності за умов розвитку гострого некротичного панкреатиту.

Розділ 4 «Прогнозування перебігу та рання діагностика гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту» викладений на 24 сторінках, складається з трьох підрозділів і містить 11 рисунків та 11 таблиць. Перший підрозділ присвячений вивченню способів раннього прогнозування перебігу гострого панкреатиту. За результатами досліджень дисертантом одержано важливі наукові дані, які мають вагоме значення для практичної медицини. Зокрема, встановлено, що рівень розчинних рецепторів sCD14 у плазмі крові в ранні терміни захворювання відображає транслокацію кишкового ендотоксину в кров, а включення цього показника в шкалу BISAP згідно Roc-аналізу підвищує її прогностичну цінність.

У другому підрозділі висвітлено результати оцінки прогностичного значення кишкової дисфункції та інших складових синдрому мультиорганної недостатності в перебігу гострого некротичного панкреатиту. Автором доведено, що визначення вмісту цитруліну в плазмі крові дозволяє об'єктивно діагностувати та проводити моніторинг ступеня пошкодження кишечника.



Третій підрозділ присвячений вивченню ефективності біологічних маркерів для ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту. За результатами досліджень встановлено, що вміст пресепсину в плазмі крові дозволяє з високою чутливістю і клінічною специфічністю підтвердити наявність як локальної, так і системної інфекції при гострому некротичному панкреатиті. Проведений аналіз виявив його вищу ефективність в порівнянні з іншими біологічними маркерами (прокальцитонін, ІЛ-6, та С-реактивний протеїн).

Розділ 5 «Інтенсивна терапія та медикаментозна корекція кишкової дисфункції при гострому некротичному панкреатиті» висвітлений на 18 сторінках, складається з 4 підрозділів, містить 1 рисунок та 4 таблиці. У першому підрозділі дисертантом висвітлено оптимізовані підходи до проведення знеболюючої, інфузійної та детоксикаційної терапії у хворих на гострий некротичний панкреатит, що має вагомим практичне значення для сучасної хірургії.

У другому підрозділі висвітлено сучасні підходи до застосування антибактеріальних засобів при розвитку гнійно-септичних ускладнень панкреонекрозу, наведено ефективні шляхи до їх оптимізації, що дозволило знизити частоту розвитку ускладнень у таких хворих у 2,5 рази.

У третьому підрозділі автором наведено напрацьований алгоритм нутритивної підтримки в ранні терміни гострого некротичного панкреатиту, застосування якого сприяє збереженню бар'єрної функції кишечника та модуляції системного запалення, що дозволяє ефективно попереджувати розвиток та прогресування поліорганної недостатності.

Четвертий підрозділ присвячений вивченню ефективності застосування запропонованих автором алгоритмів інтенсивного лікування внутрішньоочеревинної гіпертензії та кишкової недостатності у хворих на панкреонекроз. Разом з тим, необхідно зазначити, що свідчення ефективності застосування напрацьованих підходів слід було б викласти у більш доказовій формі.

Розділ 6 «Тактика хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит» висвітлений на 65 сторінках, складається з 6 підрозділів, містить 41 рисунок та 5 таблиць. Дисертантом представлена розроблена лікувальна тактика при гострому панкреатиті та його ускладненнях. Важливо, що застосування оптимізованих підходів базується на попередньо проведених експериментальних дослідженнях, які дозволили це логічно обґрунтувати.

Окремо необхідно зазначити, що дисертантом представлено цілий ряд розроблених ефективних транскутанних ехоконтрольованих, відеоасистованих, ендоскопічних та відкритих операційних втручань, які відрізняють простотою, низькою вартістю, можливістю широкого використання. Це дозволяє адекватно обирати характер хірургічної інвазії залежно від стадії гострого панкреатиту, характеру, локалізації та поширеності ураження панкреатичної паренхіми і оточуючих тканин.

У даному розділі детально описані методики операційних втручань, чітко визначено покази до їх застосування. Проведений ґрунтовний клінічний аналіз результатів, який засвідчив, що застосування напрацьованих підходів дозволило суттєво покращати результати лікування хворих на гострий некротичний панкреатит, зокрема знизити рівень післяопераційної летальності на 14,8%.

В останньому розділі традиційно викладений аналіз і узагальнення результатів досліджень. Останні у стислій формі відображують основні положення дисертації, окремі з яких доцільно було б викласти більш чітко та лаконічно.

Основні наукові положення дисертації викладені у 12 висновках, які відповідають завданням дослідження, логічно і обґрунтовано впливають із змісту роботи. Достовірність висновків підтверджується результатами комплексної оцінки експериментальних, клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, а також адекватними, сучасними науково-методичними підходами у вирішенні заданої мети та завдань. Разом з тим

окремі висновки потребують змістової та стилістичної корекції.

«Список використаних джерел», який викладений на 36 сторінках, включає 418 бібліографічних описів, з яких – 169 кирилицею та 249 латиницею. Проте окремі бібліографічні описи давніші за 10 років.

#### **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.**

Загальні зауваження щодо змісту та оформлення дисертації:

1. Відзначені окремі граматичні помилки та неточності.
2. У переліку умовних скорочень наведені не всі абрєвіатури, які наведені у тексті дисертації (АКС – абдомінальний компартмент-синдром).
3. Розділ 1 «Огляд літератури» містить окремі літературні дані, які безпосередньо не стосуються вивчених механізмів розвитку гострого панкреатиту, висвітлених у розділах власних досліджень, тому їх доцільно вилучити.
4. Розділ «Матеріал та методи дослідження» доцільно було б скоротити, шляхом вилучення занадто детального опису окремих загально відомих методів дослідження.
5. Розділ 3 містить велику кількість цифрового матеріалу, який не завжди

чітко інтерпретується.

6. «Список використаних джерел» містить окремі бібліографічні описи давніші за 10 років.

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

У порядку дискусії до дисертанта виникли наступні запитання:

Чим можна пояснити високу ефективність комбінованого транскутанного та ендоскопічного дренивання інфікованих патологічних вогнищ ГНП?

В чому полягає доцільність застосування металевих стентів при ендоскопічному дрениванні патологічних вогнищ ГНП?

Чим пояснюється більш висока ефективність пресеписину щодо ранньої діагностики розвитку гнійно-септичних ускладнень у порівнянні з прокальцитоніном?

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

Простота й інформативність запропонованих методів оптимізації діагностики та прогнозування перебігу та лікування гострого панкреатиту дозволяє їх рекомендувати до широкого клінічного застосування у медичних закладах України різного рівня (центральна районна лікарня, міська лікарня, обласна лікарня).

#### **11. Відповідність роботи вимогам, що пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.**

Дисертаційна робота Ротаря 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 загальної хірургії №1  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця МОЗ України

О. І. Дронов

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