

ВІДГУК

на дисертаційну роботу Тисельського Володимира Володимировича на тему: «Оптимізація хірургічної тактики лікування метаплазій стравоходу в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Хірургія»).

1. Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження

Актуальність дисертаційної роботи обумовлена пошуком шляхів покращення результатів лікування хворих з метаплазіями стравоходу в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми (ГСОД), що на сьогоднішній день є значимою проблемою в усьому світі.

Стравохід Барретта – набуте захворювання, основним морфологічним проявом якого є заміщення багат шарового плоского епітелію нижньої третини стравоходу циліндричним, що розглядається як факультативний передрак з індексом малігнізації 20–30%. Захворювання розвивається, як результат ускладнення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Доведеними факторами ризику є європеїдна раса, чоловіча стать, тютюнопаління, абдомінальне ожиріння, наявність ГСОД. Стравохід Барретта виникає у переважній більшості випадків на тлі ГСОД, що зустрічаються у 26–50% пацієнтів в загальній популяції та у понад 50% осіб старшої вікової групи. Клініко-соціальна значущість стравоходу Барретта визначається ризиком розвитку раку стравоходу, що характеризується вкрай несприятливим прогнозом та високою летальністю.

Згідно з сучасними клінічними рекомендаціями, основою фармакотерапії стравоходу Барретта є інгібітори протонної помпи, застосування яких сприяє зниженню ризику розвитку неопластичних змін у пацієнтів на стадії метаплазії при тривалому застосуванні цих препаратів. Останніми роками зріс інтерес до ендоскопічних методів лікування, що

передбачає відновлення нормального епітелію стравоходу шляхом контрольованої деструкції епітелію та його реепітелізації в умовах кислотосупресії. Проте, питання щодо найбільш ефективного способу лікування залишається відкритим. Способи ліквідації метаплазованої ділянки слизової оболонки стравоходу різноманітні і пропонуються різними авторами як в ізольованому варіанті так і у вигляді різних комбінацій. Дискутується питання про необхідність виконання антирефлюксної корекції, її способів та часу проведення.

Виходячи з вище викладеного розробка нових патогенетично обґрунтованих підходів для оптимізації тактики хірургічного лікування метаплазій стравоходу в поєднанні з ГСОД є важливим медичним та соціальним питанням.

2. Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота виконувалась відповідно до плану наукових досліджень Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (термін виконання 2015-2021 р.р., № державної реєстрації 0115u002170) та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії та проктології. Автор особисто здійснював збір первинного матеріалу, його аналіз та впровадження результатів у практику. Здобувач є виконавцем окремого фрагменту зазначеної наукової теми кафедри ("Розробка нових відкритих та лапароскопічних методів хірургічного лікування захворювань передньої черевної стінки та органів черевної порожнини").

3. Наукова новизна одержаних результатів

У роботі вперше обґрунтовано поетапність виконання високочастотного зварювання живих тканин (ВЧЗЖТ) та лапароскопічної фундоплекції у хворих з метаплазією слизової стравоходу в поєднанні з ГСОД. На основі досліджень біоптатів слизової стравоходу вперше

морфологічно обґрунтовано строки виконання ВЧЗЖТ до корекції кардіоезофагеального переходу. Проведений порівняльний аналіз ускладнень, безпосередніх та віддалених результатів після проведення ВЧЗЖТ та аргоноплазмової коагуляції (АПК) в комбінації з лапароскопічною крурорафією і фундоплікацією, внаслідок чого виявлено менший ризик ускладнень у пацієнтів, яким першим етапом виконується ВЧЗЖТ з наступним виконанням лапароскопічної фундоплікації. За результатами дослідження доповнені наукові знання про патологію та удосконалені підходи щодо вибору хірургічної тактики лікування в практиці хірурга.

4. Теоретичне та практичне значення роботи

В результаті проведеного дослідження автором науково доведена поетапність виконання абляції та лапароскопічної фундоплікації у хворих з метаплазією слизової стравоходу у поєднанні з ГСОД; досліджені та морфологічно обґрунтовані строки терміни виконання корекції кардіоезофагеального переходу після абляції; встановлена доказово перевага застосування ВЧЗЖТ над іншими методами ліквідації метаплазованої ділянки слизової стравоходу; проведений порівняльний аналіз ускладнень, безпосередніх та віддалених результатів після проведення АПК та ВЧЗЖТ та лапароскопічної крурорафії з фундоплікацією та результати їх лікування.

Практичним значенням отриманих результатів є розробка удосконаленої етапної методики лікування метаплазій стравоходу в поєднанні з ГСОД, що мінімізує інтра- та післяопераційні ускладнення, дозволяє вагомо зменшити тривалість повного курсу лікування, внаслідок чого зменшуються фінансові витрати на медикаментозну терапію, а також мінімізується ймовірність повторних сеансів зварювання.

Результати оцінки ефективності розроблених моделей та алгоритмів в умовах бази дослідження дозволяють рекомендувати їх впровадження у практику в закладах охорони здоров'я.

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

В основу роботи покладено лікування 89 хворих з метаплазіями стравоходу в поєднанні з ГСОД, які були розділені на дві групи. Критеріями включення в дослідження були пацієнти із кишковою метаплазією стравоходу в поєднанні із грижею стравохідного отвору діафрагми. Лікування проводилось у хірургічному відділенні Комунального некомерційного підприємства Київської обласної ради «Київської обласної клінічної лікарні» в період з 2015 по 2021 рр.

Дисертаційна робота побудована за загальноприйнятою схемою, містить усі необхідні розділи та виконана на сучасному науково-методичному рівні.

У роботі використані загальноклінічні, лабораторні, інструментальні методи досліджень сертифіковані в Україні. Проведене вивчення динаміки гістологічного профілю клітин стравоходу та порівняння ефективності використання комбінації різних методик лікування з аналізом ускладнень та дослідженням динаміки лабораторних показників. Науково доведена ефективність запропонованої етапної методики лікування на основі статистичного аналізу отриманих результатів. Статистична обробка наукового матеріалу проведена коректно, підтверджена достовірністю отриманих результатів. Використані методи дослідження сучасні та інформативні. Поставлені завдання дослідження вирішені. Висновки обґрунтовані і логічно випливають з отриманих результатів.

6. Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 127 сторінках основного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, узагальнення та аналізу отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 13 таблицями, 32 рисунками. Список використаної літератури містить 220 джерел, зокрема – 18 кирилицею, 202 – латиницею.

У вступі дисертаційної роботи автор обґрунтовує актуальність обраної теми дослідження та висвітлює невирішені на сьогоднішній день питання лікування стравоходу Баррета у поєднанні із ГСОД. У розділі визначені мета та завдання дослідження відповідно до предмета та об'єкта дослідження, розкрито методи дослідження, показана наукова новизна отриманих результатів та особистий внесок здобувача, представлені дані про оприлюднення на науково-практичних форумах та публікації матеріалів за темою дисертації.

Розділ № I викладений на 32 сторінках та присвячений огляду літератури, в якому розкрито сучасний стан проблеми лікування хворих зі стравоходом Баррета у поєднанні із ГСОД. Надана історія питання, що досліджується, висвітлені проблеми визначення поняття «метаплазія стравоходу», етіології, епідеміології та особливості розвитку стравоходу Барретта за наявності ГСОД. За даними наукової літератури дисертантом показані переваги та недоліки консервативних та численних хірургічних методик лікування, проведено їх порівняння, проаналізовані можливі ускладнення та їх подальше лікування. Підсумок огляду літератури визначає напрямок наукового дослідження.

Розділ № II складається з 24 сторінок та присвячений матеріалам та методам досліджень. У розділі представлена клінічна характеристика 89 пацієнтів, які були включені до дослідження та розділені на дві групи, кожна з яких містила підгрупи А та В. У першу групу увійшли 47 пацієнтів, яким першим етапом виконувалась ендоскопічна абляція, а вторинно - антирефлюксне оперативне втручання. Другу групу склали 42 пацієнта, яким первинно виконане оперативне втручання, а в подальшому корекція стравоходу Барретта. Представлені використані лабораторні, апаратні, інструментальні методи дослідження. Значну увагу приділено гістологічному дослідженню слизової стравоходу та характеристиці застосованих методик ВЧЗЖТ, АПК та ендоскопічній фундоплекції.

Статистичний аналіз досліджуваних показників проводився за допомогою системи «STATISTICA 10 for Windows» (розробник — StatSoft.Inc).

У розділі № III на 12 сторінках, автором висвітлені особливості оперативного лікування метаплазії стравоходу в поєднанні із ГСОД. Представлений розподіл пацієнтів за групами дослідження; особливості оперативних втручань у кожній групі, їх тривалість і результати; ускладнення, що розвинулись та їх корекція. Загалом у хворих з групи I А сумарний час, витрачений на весь цикл лікування склав 145 ± 7 днів, тоді як в групі I Б становив 86 ± 6 днів ($p < 0,05$). Сумарна тривалість лікування у хворих з групи II А становила 137 ± 5 днів, що достовірно у 1,88 разів довша ніж у групі в II Б 73 ± 8 днів ($p < 0,05$). Оцінка віддалених результатів після ВЧЗЖТ в I та II групах вказує, що при виконанні першим етапом ендоскопічної абляції мали кращі результати (4,26% пацієнтів), в порівнянні із ускладненнями у 19,1% хворих при виконанні ендоскопічної абляції, як вторинного етапу лікування ($\chi^2 = 0,04178$; $p < 0,05$). Автор обгрунтовано доводить перевагу ВЧЗЖТ над АПК та оптимальність виконання першим етапом ВЧЗЖТ, а потім крурорафії з фундоплікацією за Ніссеном.

Розділ № IV, який представлений 13 сторінками тексту дисертантом викладено матеріал присвячений морфолого-гістологічним особливостям стравоходу Барретта. Окремо проведені гістологічні дослідження при виконанні ВЧЗЖТ над АПК, як первинного етапу лікування так і коли дані методики виконувались другим етапом. Встановлено, що відразу після процедури явища паракератозу та вогнища некрозів при ВЧЗЖТ виражені незначно, а запальна інфільтрація виражена слабо та глибоко в підслизовий шар не заходить, внаслідок цього спостерігається мінімальний підслизовий набряк. Тоді як відразу після АПК картина виглядає значно гірше, що проявляється обширними полями некрозів, які йдуть глибоко в підслизовий шар, а також вираженою запальною інфільтрацією та набряком підслизового шару. При оцінці препаратів після ВЧЗЖТ через 1 місяць після процедури

відмічається відновлення нормального багатошарового плоского епітелію з мінімальним набряком та відсутньою запальною інфільтрацією. Тоді як після АПК відмічається значна кількість грануляційної тканини та виражена лімфоцитарна інфільтрація, що говорить про масивне формування рубцевої тканини. Морфологічно доведено зменшення лімфоцитарної інфільтрації, відсутність запалення та повна регенерація після проведення високочастотного зварювання живих тканин. Нормалізація стінки стравоходу настає в 2,1 рази швидше, ніж при використанні АПК (53 ± 7 днів в порівнянні із 115 ± 4 днів; $p < 0.05$, $\alpha = 0.05$).

Розділ № V викладений на 5 сторінках і в повному обсязі та у зрозумілій формі наведені віддалені результати спостережень, які показують чітко превалювання ВЧЗЖТ над АПК.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» викладений на 6 сторінках друкованого тексту. Здобувач послідовно проводить інтерпретацію результатів власних досліджень, доводячи на основі статистичних розрахунків перевагу запропонованої нової етапної методики лікування у порівнянні з іншими, встановивши, що найбільш оптимальним є послідовність дій: ВЧЗЖТ, а потім крурорафія та фундоплікація за Ніссеном.

Висновки дисертації закономірно впливають із проведеного дослідження і відображають основні результати виконаної роботи.

Оформлення списку літератури відповідає вимогам МОН.

Необхідно відмітити, що розділи дисертації гарно ілюстровані рисунками, таблицями та графіками. Написано клінічно грамотно. Методи статистичної обробки отриманих результатів є сучасними і дозволяють з високою вірогідністю оцінити отримані результати досліджень. Розділи закінчуються логічними проміжними висновками.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 7 наукових робіт, в яких висвітлено основний зміст роботи, в тому числі – 2 статті в журналах, рекомендованих

МОН України, 2 – у виданнях, які входять до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 2– у збірниках тез, матеріалах конференцій та конгресу, 1 патент на корисну модель.

8. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Автором, Тисельським Володимиром Володимировичем, особисто була сформульована мета роботи, поставлені основні завдання та підібрані методи дослідження, які необхідні для виконання поставлених задач. Зібрана та проаналізована сучасна наукова література за темою дисертації. Проведено у повному обсязі клінічні дослідження за темою дисертаційного дослідження, здійснено математичну обробку отриманих результатів. Результати виконаного дисертаційного дослідження здобувача вирішують наукове завдання шляхом проведення його клінічної та експериментальної частини.

9. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення

Суттєвих зауважень, щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. У тексті зустрічаються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки. Робота незначно переобтяжена описанням діагностичних методів. Вказані зауваження не впливають на якість роботи та можуть бути легко усунені.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникло декілька запитань:

1. Чи проводилась рН-метрія у пацієнтів після корекції кардіоезофагеального переходу і чи відрізнялась вона в порівнянні з доопераційним етапом?
2. Чи застосовувались у даному дисертаційному дослідженні додаткові методи укріплення ніжок діафрагми? Чи використовуєте Ви взагалі дані методи в повсякденній практиці?
3. В якій дозі та якого покоління інгібітори протонної помпи Ви призначали пацієнтам в післяопераційному періоді, як на етапі абляції так і після лапароскопічного втручання?

10. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

Під час виконання дисертації Тисельський Володимир Володимирович дотримувалася принципів академічної доброчесності, що підтверджено висновком експертної проблемної комісії за спеціальністю «14.01.03 – Хірургія» Національний медичний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, протокол № 23 (від 04.05.2022 р.). За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

11. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація Тисельського Володимира Володимировича на тему: «Оптимізація хірургічної тактики лікування метаплазій стравоходу в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Хірургія») повністю відповідає паспорту спеціальності 14.01.03 – «Хірургія». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої Вченої ради.

12. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Тисельського Володимира Володимировича на тему: «Оптимізація хірургічної тактики лікування метаплазій стравоходу в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.03 – хірургія, є самостійною завершеною науковою роботою, яка виконана на високому науково-методичному рівні і вирішує важливе завдання – підвищення ефективності лікування та профілактику можливих ускладнень у хворих зі стравоходом Барретта у поєднанні із грижами стравохідного отвору діафрагми, що має суттєве значення для клінічної медицини.

За актуальністю, науково-методичним рівнем, науковою новизною, достовірністю та обґрунтованістю отриманих результатів, практичним значенням, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 р., а її автор заслуговує на присудження йому ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:

Завідувач кафедри хірургії та судинної хірургії

НУОЗ України імені П. Л. Шупика

Доктор медичних наук, професор

С.І. Саволюк

