

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора І.Дзюбановського на дисертаційну роботу Морара Ігоря Калиновича на тему «Попередження та лікування післяопераційної евентрації у хворих на злоякісні новоутворення органів черевної порожнини», подану на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія, у спеціалізовану вчену раду Д 76.600.01 Буковинського державного медичного університету

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Лапаротомія продовжує залишатися життєво важливою процедурою для невідкладних і планових операцій, незважаючи на тенденцію до збільшення кількості мінімально інвазивних методів, щоб уникнути ускладнень на місці операції. У зв'язку з тим, що техніка лапаротомії вдосконалюється, евентрація все ще є досить поширеним післяопераційним ускладненням у місці хірургічного втручання, з частотою до 3,5% .

Багато факторів можуть сприяти розкриттю рани. Це часто пов'язано з технічними помилками, з накладанням швів занадто близько до краю, надто далеко один від одного або з надто сильним натягом. Було виявлено декілька важливих місцевих (локальних) і системних факторів ризику розриву рани: вік (>65 років), гіпоальбумінемія, ранова інфекція, асцит, ожиріння, прийом стероїдів, хронічне обструктивне захворювання легень, пневмонія, порушення мозкового кровообігу із залишковим дефіцитом, анемія (гематокрит <30), тривала кишкова непрохідність, післяопераційний кашель, невідкладна операція, тривалість операції понад 2,5 години.

Повторні оперативні втручання на органах черевної порожнини та передній черевній стінці спричиняють порушення тканинної перфузії, які призводять до численних ускладнень (лігатурних нориць, абсцесів, флегмон, післяопераційних гриж, евентрації). З огляду на це, зазначену проблему слід розглядати як предмет етапної хірургічної реконструкції в онкологічних хворих.

За даними вітчизняних та іноземних авторів, частота евентрації в клінічній практиці становить від 0,5 % до 2,35 %, а при повторній евентрації – 12,5 %, близько 29 % від загальної кількості післяопераційних ускладнень. В онкологічних хворих цей показник прогнозовано вищий – 3,1 % за рахунок зменшення інтенсивності метаболічних процесів і «виснаження» репаративних можливостей організму.

Післяопераційна евентрація є однією з найнебезпечніших форм ускладнень в абдомінальній онкохірургії, яка супроводжується високою летальністю (20 - 30 %, за даними деяких авторів – до 65 %). Високий показник летальності відзначено у хворих, у яких евентрація є результатом запалення післяопераційної рани. Висока летальність зумовлена наявністю в онкологічних хворих тяжкої супутньої патології та ускладненнями в

післяопераційний період у вигляді кишкової непрохідності, перитоніту, кишкових норниць, інфаркту і тромбоемболії легеневої артерії.

Запропоновано велику кількість методів закриття дефекту передньої черевної стінки, але позитивний результат здебільшого спостерігають під час використання методик, які передбачають збереження судинного русла і тканинного кровообігу в межах рани та перивульнарних тканин. А тому, науково-дослідна робота докторанта мала на меті оцінити технічні та нетехнічні детермінанти ризику розкриття черевної рани та створити модель стратифікації ризику для окремих пацієнтів з ймовірним поганим прогнозом, а також розпрацювати науково обґрунтованої хірургічної стратегії попередження та лікування післяопераційної евентрації у пацієнтів із високим ризиком ускладнення.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація виконана на сучасному науково-методичному рівні з достатньою кількістю (760) експериментального і клінічного (322) матеріалу. Клінічні групи є однорідними за об'єктом дослідження. Всі методи дослідження є сучасними та інформативними з високим ступенем доказовості, яка підтверджена сучасними статистичними методами обробки результатів (критерій Манна-Уїтні (U- тест), кореляційно-регресивного аналізу, лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона).

Дисертаційна робота є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри онкології та радіології Буковинського державного медичного університету(м. Чернівці) на тему: «Скринінг, діагностика та лікування поширених форм злоякісних новоутворень», № державної реєстрації 0121U110021. Дисертант виконував фрагмент стосовно лікування злоякісних новоутворень органів черевної порожнини.

За матеріалами дисертації опубліковано 50 наукових праць, з яких: 20 наукових статей (5 статей опубліковано в журналах, включених до науково-метричної бази SCOPUS та 15 статей у фахових виданнях України, рекомендованих ДАК України для оприлюднення результатів дисертаційних досліджень); 15 публікацій у збірниках матеріалів наукових форумів різного рівня; 6 патентів України на корисну модель, 4 нововведення; 5 раціоналізаторських пропозицій. Перераховані наукові публікації засвідчують високий науковий рівень виконаного експериментального та клінічного дослідження.

3. Новизна представлених теоретичних, експериментальних та клінічних результатів, проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Робота є комплексним клініко-експериментальним дослідженням, що включає теоретичне обґрунтування ефективності застосування різних методів попередження і лікування післяопераційної евентрації шляхом вивчення патоморфологічних, біофізичних та мікробіологічних змін грануляційної тканини післяопераційного рубця лапаротомної рани на

тлі злякисного новоутворення. У результаті проведення якого одержано нові наукові дані:

- науково доведена доцільність використання сітчастого алотрансплантату у м'язево-апоневротичний шар передньої черевної стінки лабораторних тварин;
- одержано нові наукові дані про патоморфологічні особливості грануляційної тканини післяопераційного рубця м'язево-апоневротичного шару за умов створення внутрішньоочеревинної гіпертензії;
- проведено оцінку механічної міцності та впливу внутрішньочеревного та абдомінально-перфузійного тиску на морфологічні особливості грануляційної тканини післяопераційного рубця, як предикторів виникнення післяопераційної евентрації та її попередження;
- науково доведено переваги передопераційного дистанційного гамма-опромінення передньої черевної стінки та її недоліки в післяопераційному періоді;
- науково обгрунтовано ефективність локального застосування гіалуронату натрію при використанні різних видів швів та пластики передньої черевної стінки сітчастим алотрансплантатом;
- експериментально доведено відповідність моделі пухлини Герена, що відображає злякисне новоутворення м'яких тканин;
- науково стверджено мікробіологічний спектр ранового ексудату на різних стадіях післяопераційної евентрації в умовах злякисного новоутворення черевної порожнини для вибору адекватної антибіотикотерапії.

Із 50 опублікованих наукових праць 5 Scopus-статей. У фахових наукових виданнях України, рекомендованих ДАК опубліковано експериментальних – 13, клінічних-13 статей. В іноземних виданнях опубліковано 4. Декларативних патентів України – 6. Свідочтв раціоналізаторських пропозицій – 5; нововведень – 4.

Аналіз наукових публікацій засвідчує про повноту викладу результатів експериментального і клінічного наукового дослідження.

4. Наукова обгрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Результати дисертаційного дослідження є науково обгрунтовані, зроблені на основі фактичного матеріалу проведених досліджень та є статистично достовірними, цілком відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

Для реалізації мети та висновків дисертаційної роботи проведено експериментальні дослідження на 760 статевозрілих лабораторних щурах, а також обстеження, лікування та аналіз 322 хворих на хірургічні захворювання органів черевної порожнини. Клінічні групи є однорідними за об'єктом дослідження, достатніми за об'ємом, проводилося на базі кафедри онкології та радіології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці,

Україна.

Дослідження виконані з дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН ОСР (1996 року), Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 року, наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 року, № 944 від 14.12.2009 року, № 616 від 03.08.2012 року.

Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України порушень етичних і морально-правових норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол № 2 від 02.11.2023 року). Усі пацієнти підписували інформовану згоду на участь у даному дослідженні та були вжиті всі заходи щодо забезпечення їхньої анонімності. Проведено експеримент на 760 статевозрілих лабораторних щурах обох статей масою 160-180 г.

Піддослідних тварин утримували в умовах віварію Буковинського державного медичного університету МОЗ України. Годування щурів відбувалося відповідно до норм інституту харчування АМН України, призначених для даного виду тварин. Щурі експериментальних та контрольної груп перебували в ідентичних умовах, а матеріал, взятий на дослідження, вивчали паралельно. Утримання тварин та маніпуляції проводили відповідно положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006).

Усі дослідження проведені на базі Буковинського державного медичного університету (комісія з питань біомедичної етики протокол № 2 від 02.11.2023 року), з дотриманням основних положень Законів України № 2801-ХП і № 3447-ІУ, ІСН СіСР (1996-2016 років), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 років), Конвенцій Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 року) і про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 року), Директиви Європейського Союзу 2010/63/ЕІ, наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 року, № 944 від 14.12.2009 року і наказу МОН № 249 від 01.03.2012 року.

Одержані результати експериментального дослідження засвідчили, що наявність в організмі злякисного новоутворення суттєво пригнічує та сповільнює процеси дозрівання грануляційної тканини на етапах інтраопераційного та післяопераційного періодів.

Практичне вирішення наукової проблеми базувалося на розпрацюванні комплексу лікувально-профілактичних заходів на різних етапах лікування пацієнтів із злякисними

новоутворами черевної порожнини, направлених на попередження та лікування післяопераційної евентрації, на основі вивчення етіопатогенетичних детермінантів розвитку даного ускладнення.

Практичні рекомендації орієнтуються на доопераційних показниках рівня внутрішньочеревного тиску, його моніторингу у разі виникнення післяопераційної евентрації з наступною його корекцією. Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені та обговорені на вітчизняних і міжнародних науково-практичних конференціях, в наукових працях, що опубліковані у співавторстві, участь дисертанта є визначальною та полягає у виконанні клініко-лабораторних досліджень, обробці та аналізі одержаних результатів.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні у відповідності з структурним та календарним планами проведення наукового дослідження, на базі достатнього фактичного матеріалу з використанням сучасних методів дослідження та статистичної обробки отриманих даних, що свідчить про її інформативність та достовірність.

Сучасні методи, що були використані в дослідженні, дозволили в повному обсязі вирішити мету та завдання роботи, які сформульовані чітко і цілком реалізовані у викладених результатах власних досліджень та висновках.

6. Теоретичне і практичне значення наукового дослідження.

Основні положення роботи науково обґрунтовують нову хірургічну стратегію попередження та лікування післяопераційної евентрації за умови лапаротомних операційних втручань у хворих на злоякісні новоутворення органів черевної порожнини. У результаті наукового дослідження впроваджено в практику охорони здоров'я:

- спосіб запобігання розвитку післяопераційної евентрації (патент № 120206 від 25.10.2017 року);
- пристрій для попередження та лікування післяопераційної евентрації - патент №123160 від 12.02.2018 року);
- спеціальний пристрій для попередження післяопераційної евентрації (патент №120209 від 25.10.2017 року);
- дренажну трубку при виникненні неповної післяопераційної евентрації (патент № 123150 від 12.02.2018 року);
- спосіб імплантації сітчастого алотрансплантату у м'язево-апоневротичний шар передньої черевної стінки лабораторних щурів (патент №106161 від 25.04.2016 року);
- запропоновано і впроваджено алгоритм хірургічної тактики попередження та лікування післяопераційної евентрації;

- джерело вакууму для дренажно-вакуумної системи. (Патент України №123149 від 2018 року);
- спосіб попередження післяопераційної евентрації лапаротомної рани на тлі онкологічного процесу. Свідоцтво на раціоналізаторську пропозицію № 05/23;
- спосіб попередження післяопераційної евентрації лапаротомної рани на тлі онкологічного процесу з використанням сітчастого алотрансплантату. Свідоцтво на раціоналізаторську пропозицію № 06/23;
- спосіб попередження та лікування післяопераційної евентрації лапаротомної рани на тлі онкологічного процесу. Свідоцтво на раціоналізаторську пропозицію № 07/23;
- спосіб акцентованого лікування післяопераційної евентрації лапаротомної рани на тлі онкологічного процесу. Свідоцтво на раціоналізаторську пропозицію № 04/23;
- спосіб лікування неповної післяопераційної евентрації при накопиченні ексудату під шкірою лапаротомної рани на тлі онкологічного процесу шляхом дренивання. свідоцтво на раціоналізаторську пропозицію № 08/23;
- дренажна трубка для дренажно-вакуумної системи. Реєстраційний № 495/4/17;
- пристрій для попередження та лікування післяопераційної евентрації. Реєстраційний № 496/4/17;
- спосіб запобігання розвитку післяопераційної евентрації. Реєстраційний № 497/4/17;
- пристрій для попередження післяопераційної евентрації. Реєстраційний № 498/4/17.

Основні наукові положення використовуються в навчальному процесі на кафедрі онкології і радіології, кафедрі загальної хірургії, кафедрі хірургії №2 Буковинського державного медичного університету, кафедрі хірургії № 6 ННІППО Харківського національного медичного університету, як у лекційних так і у практичних заняттях.

Застосування розробленого комплексу лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з онкологічною патологією органів черевної порожнини направлене на попередження і лікування післяопераційної евентрації дозволило зменшити післяопераційну летальність на 22,4 % ($p < 0,05$), загальну летальність на 21,3 % ($p < 0,05$), частоту «системних» післяопераційних ускладнень – на 20,4 % ($p < 0,05$) та скоротити тривалість перебування пацієнта у стаціонарі на $4,1 \pm 0,84$ ($p < 0,05$) доби.

Запроваджений в клініці алгоритм хірургічної тактики попередження та лікування післяопераційної евентрації дозволив автору дисертаційної роботи зменшити частоту виникнення післяопераційної евентрації на 8,9 % ($p < 0,05$), рівень післяопераційної летальності – на 9,2 % ($p < 0,01$) та скоротити середній термін перебування пацієнта у стаціонарі – на $1,2 \pm 0,24$ ($p < 0,001$) доби, а також, у разі виникнення післяопераційної евентрації – знизити рівень післяопераційної летальності на 22,4 % ($p < 0,05$), загальну летальність – на 21,3 % ($p < 0,05$), частоту «системних» післяопераційних ускладнень – на

20,4 % ($p < 0,05$) та скоротити середній термін перебування пацієнта у стаціонарі – на $4,1 \pm 0,84$ ($p < 0,05$) доби.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота Морара Ігоря Калиновича надрукована на 393 сторінках комп'ютерного тексту, з яких 305 сторінок основного тексту і складається з анотації українською та англійською мовами, списку публікацій дисертанта за темою роботи, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 основних розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендації та додатків.

У вступі викладена актуальність теми дисертації, сформульовані мета, задачі, об'єкт і предмет дослідження, надана характеристика методів дослідження. Вступ оформлено за загальноприйнятою схемою.

Розділ 1. «Післяопераційна евентрація як проблема в сучасній хірургії (огляд літератури)» складається із 4 підрозділів. У першому підрозділі описані дані літератури щодо етіопатогенетичних тенденцій післяопераційної евентрації у хворих на хірургічну патологію органів черевної порожнини, де автор розглядає загальні і місцеві (локальні) детермінанти, що спричиняють розвиток післяопераційної евентрації. Наявність гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини та злоякісних захворювань пошукач розглядає як несприятливі прогностичні чинники виникнення післяопераційної евентрації.

Крім цього, автор детально висвітлює загальні детермінанти розвитку післяопераційної евентрації, а саме порушення гомеостазу, старечий вік, супутні захворювання, екстрені операції, релапаротомії, пневмонії, цукровий діабет, кахексія, анемія, гіпопротеїнемія, коагулопатія, тривале вживання кортикостероїдів, гепарину.

Окремо пошукач акцентує увагу на локальні (місцеві) чинники до яких відносяться як технічні, так і не технічні аспекти при закритті лапаротомної рани. Докторант вважає, що основною причиною виникнення післяопераційної евентрації є гнійне ураження тканин передньої черевної стінки. Вплив підвищення внутрішньочеревного тиску на розвиток післяопераційної евентрації вважає не причинною, а скоріше провокуючим фактором.

На основі проведеного аналізу літератури, автор стверджує, що післяопераційна евентрація – це динамічний процес, який розвивається в часі та, зазвичай, діагностується на 8-10 добу після операції.

Провівши аналіз літературних джерел, пошукач висловив думку, що на даний час залишається остаточно не вирішеним питання хірургічної тактики у разі виникнення післяопераційної евентрації, що пов'язано з різними поглядами учених на етіологію та патогенез цього ускладнення. Одним із перспективних напрямків запобігання виникнення післяопераційної евентрації є превентивна пластика передньої черевної стінки із

використанням сітчастих алотрансплантатів, що і послужило науковим напрямком дисертаційної роботи пошукача.

Розділ 2 «Матеріали та методи експериментального дослідження» представлений на 16 сторінках і містить 5 підрозділів і включає біоетику дисертаційного дослідження, дизайн дисертаційного дослідження. Експериментальна частина дисертації виконана на 760 статевозрілих нелінійних щурах віком від 4-6 місяців, обох статей масою 160-180 г.

Для виконання експериментальної частини дослідження автор виділив 6 етапів дослідження, а саме: розпрацював моделювання злоякісного новоутворення м'яких тканин шляхом прищеплювання ін'єкції суспензії клітин пухлини Герена під шкіру зовнішньої поверхні стегна, імплантованого сітчастого трансплантату (2 група тварин). Третя група тварин, яким після видалення 2-ох тижневої пухлини Герена, імплантований сітчастий алотрансплантат. Другий етап включає вивчення впливу внутрішньочеревної гіпертензії на морфологічні особливості грануляційної тканини лапаротомної рани та механічну міцність післяопераційного рубця (120 експериментальних тварин). На третьому і четвертому етапах пошукач вивчив вплив передопераційного та післяопераційного дистанційного гамма-опромінення на особливості морфології грануляційної тканини навколо елементів сітчастого трансплантату лапаротомної рани (по 168 тварин). П'ятий і шостий етапи присвячені впливу місцевого застосування гіалуронату натрію на морфологічні особливості грануляційної тканини лапаротомної рани в умовах простого вузлового та безперервного обвивного шва та навколо елементів сітчастого алотрансплантату м'язово-апоневротичного шару передньої черевної стінки при зашиванні лапаротомної рани (216 та 54 експериментальних тварин).

Клінічна частина включає обстеження, лікування та аналіз 322 хворих на хірургічні захворювання органів черевної порожнини, яким виконані оперативні втручання із серединного лапаротомного доступу. Для вивчення особливостей виникнення післяопераційної евентрації хворі були поділені на 3 підгрупи із них першу групу склали 189 осіб, у яких в процесі лікування не виникла післяопераційна евентрація. Другу групу - 25 пацієнтів, у яких мала місце післяопераційна евентрація. У третю підгрупу увійшли 34 особи із злоякісними захворюваннями органів черевної порожнини з третьою, четвертою стадіями захворювання, з метастатичним поширенням пухлини у регіональні лімфатичні вузли у яких виникла післяопераційна евентрація.

Оперованим пацієнтам проводили клініко-лабораторне, мікробіологічне дослідження, вимірювання рівня внутрішньочеревного тиску і абдомінально-перфузійного тиску (за формулою).

Для додаткової діагностики онкологічної та хірургічної патології органів черевної порожнини виконували УЗД органів черевної порожнини та заочеревинного простору, використовуючи апарат «ULTIMA-PL», комп'ютерну спіральну томографію

,використовуючи апарат Revolution АСТ, ендоскопічне дослідження відділів верхнього шлунково-кишкового тракту, використовуючи апарат «Olympus».

Проводили патоморфологічні, біофізичні та статистичні методи дослідження. Результати дослідження даного розділу оприлюднили в журналі клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(4):42-50. та підтверджено патентом України на корисну модель № 106161.

Розділ 3 «Результати експериментального вивчення особливостей морфології грануляційної тканини лапаротомної рани при дії різних чинників на процеси її дозрівання» викладений на 43 сторінках і включає 4 підрозділи, ілюстрований 26 фотомікропрепаратами та 15-ти таблицями. Результати отримані автором в експерименті з вивчення особливостей грануляційної тканини навколо сітчастого алотрансплантату м'язово-апоневротичного шару передньої черевної стінки на фоні злоякісного новоутворення (підрозділ 3.1) показали, що наявність в організмі злоякісного новоутворення суттєво пригнічує та сповільнює процеси дозрівання грануляційної тканини навколо сітчастого алотрансплантату, а виконання пластики після видалення пухлини призводить до значно гірших результатів дозрівання грануляційної тканини, що підтверджено вірогідним зменшенням площі грануляційної тканини, оптичної густини забарвлених колагенових волокон, а також збільшення кількості клітин, питомого об'єму кровонаповнених судин, що пояснюється більшою операційною травмою, що призводить до поглиблення анемії та гіпопротеїнемії.

В підрозділі 3.2 вивчено морфологічні та біофізичні особливості грануляційної тканини лапаротомної рани за внутрішньочеревної гіпертензії в експерименті. Результати показали, що створена внутрішньочеревна гіпертензія призводить до нерівномірного повнокров'я тканин м'язово-апоневротичного шару навколо грануляційної тканини. Їх особливістю була велика кількість еритроцитів у венулах, інколи із сладжом. Однак, артеріоли були «порожні», відмічається набряк та місцями крововиливи, що пояснюється підвищеною проникністю судин, особливо на третю добу дослідження при зростанні рівня внутрішньочеревного тиску до 20 смH₂O. А при зростанні внутрішньочеревного тиску до 40 смH₂O відсоток нейтрофілів, ймовірно, перевищує відсоток фіброblastів, що свідчить про підвищену проникність судин, набряк, тобто ознаки запалення. Крім цього, за результатами дослідження слід зазначити, що створена внутрішньочеревна гіпертензія негативно впливає на міцність післяопераційного рубця. Автор зазначає пряму залежність – чим вищий рівень сталого внутрішньочеревного тиску, тим пізніше настає адаптація репаративних процесів у ділянці лапаротомної рани, що є чинником виникнення післяопераційної евентрації.

Підрозділ 3.3 «Вплив передопераційного гамма-опромінення передньої черевної стінки на особливості морфології грануляційної тканини навколо сітчастого алотрансплантату».

Тварин розподілили на дві групи – контрольну (72) та основну (96). Тварини основної

групи за 2 тижні до трансплантації сітчастого алотрансплантата отримали опромінення на ділянку передньої черевної стінки у дозі 14 Гр.

Забір біологічного матеріалу проводили на 1, 3, 5, 7 доби після виконання оперативного втручання, для вивчення репаративних процесів післяопераційного рубця лапаротомної рани.

Автор робить висновок, що застосування дистанційного гамма-опромінення перед імплантацією сітчастого алотрансплантату призводить до вірогідного збільшення відсотку фібробластів, зменшення лімфоїдних тканин, поліморфноядерних лейкоцитів, макрофагів, а також плазмоцитів грануляційної тканини, особливо на 5-ту та 7-му добу післяопераційного періоду. Крім цього, пошукач виявив переважання питомого об'єму колагенових волокон на одиницю площі грануляційної тканини та їх оптичної густини впродовж усього терміну спостереження.

Підрозділ 3.4 «Вплив післяопераційного гамма-опромінення передньої черевної стінки на морфологію грануляційної тканини навколо сітчастого алотрансплантату». Тварини були розподілені на дві групи – контрольну (72) та основну (76). Тварини основної групи з 13 до 19 доби, після імплантації сітчастого алотрансплантату, отримали опромінення ділянки розташування трансплантату у дозі 14 Гр.

Застосування післяопераційного дистанційного гамма-опромінення при виконанні пластики передньої черевної стінки сітчастим алотрансплантатом призводить до порушення процесів дозрівання грануляційної тканини, що супроводжується набряком з ймовірним зменшенням відсотку фібробластів, збільшенням лімфоїдних клітин, появою плазматичних клітин та макрофагів, а також переважанням питомого об'єму колагенових волокон, зростання питомого об'єму судин.

Результати даного розділу були оприлюднені у 5-ти фахових журналах України.

Розділ 4 «Роль внутрішньочеревної гіпертензії у розвитку післяопераційної евентрації» викладений на 58 сторінках і складається із 6 підрозділів. Перший підрозділ – «Клінічні особливості виникнення післяопераційної евентрації у хворих на злоякісні новоутворення органів черевної порожнини».

У даному підрозділі пошукач вивчив клінічні особливості розвитку післяопераційної евентрації у хворих з неонкологічними хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини та злоякісними новоутвореннями, розглядає частоту виникнення післяопераційної евентрації залежно від ступеня її тяжкості, від ступеня тяжкості загального стану пацієнта, від виду виконаної серединної лапаротомії, довжини лапаротомної рани, ступінь тяжкості післяопераційної евентрації залежно від рівня внутрішньочеревного та рівня абдомінального перфузійного тиску, від індексу маси тіла і супутньої патології.

Здобувач відмітив, що післяопераційна евентрація у хворих на злоякісні новоутворення

органів черевної порожнини частіше виникає у пацієнтів більш старшого віку, а також для цієї групи пацієнтів характерний менший термін її розвитку з переважанням 3-го та 4-го ступеню її тяжкості.

Крім цього, було відмічено, що післяопераційна евентрація частіше виникає при виконанні середньо-серединної лапаротомії та залежить від її розмірів та у пацієнтів із супутньою хронічною патологією. Також, автор не відмітив суттєвого впливу внутрішньочеревного та абдомінально-перфузійного тиску на розвиток післяопераційної евентрації у онкологічних пацієнтів, оскільки відсутня вірогідна різниця показників при всіх ступенях тяжкості.

4.2 «Роль внутрішньочеревної гіпертензії у розвитку післяопераційної евентрації у онкохворих». Обстежено 122 хворих на злоякісні захворювання органів черевної порожнини, які поділені на три групи. Перша група (57 осіб), у яких середній рівень внутрішньочеревного тиску становив 12 mmHg. Другу групу утворили 40 пацієнтів (середній рівень внутрішньочеревного тиску 12-17 mmHg). Третю групу, у яких середній рівень внутрішньочеревного тиску становив 18 mmHg.

Здобувач відмітив, що для розвитку післяопераційної евентрації характерна більша тривалість періодів внутрішньочеревної гіпертензії II, III, IV ступенів та менша вірогідність розвитку післяопераційної евентрації при внутрішньочеревній гіпертензії I ступеня.

Тобто, частота розвитку післяопераційної евентрації безпосередньо залежить від рівнів внутрішньочеревного та абдомінально-перфузійного тиску, які слід вважати маркерами прогнозування післяопераційної евентрації.

4.3 «Особливості морфології грануляційної тканини лапаротомної рани у хворих на злоякісні новоутворення органів черевної порожнини». Основну групу склали 16 хворих із злоякісними захворюваннями органів черевної порожнини у III-IV стадіях захворювання, які померли впродовж перших 7-ми діб післяопераційного періоду. Контрольна група складала 18 хворих на гостру хірургічну неонкологічну патологію, які також померли впродовж перших 7-ми діб післяопераційного періоду. Як в основній, так і в групі порівняння, у більшості пацієнтів виконана правобічна і лівобічна геміколектомія.

Здобувач для вивчення процесів дозрівання грануляційної тканини м'язово-апоневротичного шару лапаротомної рани проводив морфометричне дослідження: кількість клітин грануляційної тканини, оптичну густину забарвлених колагенових волокон, питомий об'єм кровоносних судин.

Автор зробив висновок, що у хворих злоякісним захворюванням суттєво пригнічується та сповільнюються процеси дозрівання грануляційної тканини післяопераційного рубця лапаротомної рани, що проявляється вірогідним збільшенням кількості клітин (особливо лімфоїдного типу, питомого об'єму кровоносних судин та зменшенням оптичної густини

забарвлених колагенових волокон. Зниження репаративних процесів в ділянці післяопераційного рубця шкіри лапаротомної рани у хворих із злоякісними захворюваннями сприяє до виникнення повної евентрації.

4.4 «Вплив онкологічного процесу на механічну міцність післяопераційного рубця лапаротомної рани» Механічну міцність післяопераційного рубця лапаротомної рани визначали впродовж перших 7 діб раннього післяопераційного періоду, враховуючи стадію онкологічного процесу (67 з I-II стадіями захворювання, 80 – з III-IV стадіями), залежно від характеру виконаного операційного втручання.

Доведено, що механічна міцність післяопераційного рубця лапаротомної рани, прямо пропорційна стадії онкологічного процесу ($r=0,767$, $p=0,05$) та об'єму видаленої або залишеної пухлини. В умовах вторинного імунodefіциту, кахексії і анемії тощо.

4.5 «Вплив тривалості оперативного втручання та об'єму інтраопераційної крововтрати на частоту розвитку післяопераційної евентрації» Автор відмітив, що частота нагноєння післяопераційних ран залежить від тривалості операційного втручання та об'єму інтраопераційної крововтрати.

4.6 «Мікробіологічні особливості раневого ексудату при виникненні післяопераційної підшкірної евентрації на фоні онкологічного процесу». Вивчено мікробний пейзаж у 34 хворих з хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини, у яких виникла підшкірна евентрація I-ступеня тяжкості та 16 хворих із злоякісними захворюваннями (III-IV стадія захворювання). Контрольну групу склали 18 хворих на гостру хірургічну неонкологічну патологію.

Мікробіологічний спектр раневого ексудату лапаротомної рани у разі виникнення післяопераційної евентрації у хворих із злоякісними захворюваннями органів черевної порожнини характеризується вірогідним переважанням кількості висіяних штамів мікроорганізмів роду *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, появою росту дріжджоподібних грибів роду *Candida* та на ранніх термінах відсутністю росту *S.aureus*. Найвищий коефіцієнт значущості та кількісного домінування в обох дослідних групах має місце *E. Coli*.

Результати мікробіологічного дослідження раневого ексудату автор пояснює більш вираженим гнійно-запальним процесом в ділянці лапаротомної рани, що призводить до евентрації II-IV ступенів.

Розділ 5 «Експериментально-клінічне обґрунтування способів та пристроїв для попередження, а також лікування післяопераційної евентрації» викладений на 73 сторінках.

Дослідження, які проведені дисертантом у першому підрозділі (вплив гіалуронату натрію на морфологічні особливості грануляційної тканини післяопераційного рубця лапаротомної рани при використанні простих вузлових та безперервного обвивного швів) дали відповідь щодо ефективності застосування місцевого впливу гіалуронату натрію на

особливості морфології грануляційної тканини м'язово-апоневротичного шару лапаротомної рани при використанні простих вузлових та безперервного швів для попередження цілого ряду ускладнень з боку операційної рани.

На першому етапі автором було дано експериментальне обґрунтування впливу місцевого застосування гіалуронату натрію в умовах вузлового і безперервного обвивного швів на морфологію грануляційної тканини післяопераційного рубця. Було вивчено відсоток фібробластів грануляційної тканини лапаротомної рани, динаміку відсотка лімфоїдних клітин, динаміку відсотка макрофагів, відсотка нейтрофілів, питомого об'єму колагенових волокон на одиницю площі грануляційної тканини та оптичної густини забарвлених колагенових волокон водним блакитним, питомого об'єму кровоносних судин при використанні простих вузлових швів і безперервного обвивного шва у різні терміни спостереження.

Отримані результати дослідження показали, що місцеве застосування гіалуронату натрію при зашиванні країв м'язово-апоневротичного шару передньої черевної стінки призводить до пригнічення дозрівання грануляційної тканини при використанні простих вузлових швів впродовж усього терміну спостереження відмічалось вірогідне зростання відсотка фібробластів у грануляційній тканині на фоні зниження відсотка лімфоїдних клітин.

Пошукувачем доведено, що місцеве застосування гіалуронату натрію при зашиванні країв м'язово-апоневротичного шару передньої черевної стінки простими вузловими швами призводить до сповільнення дозрівання грануляційної тканини, яка морфологічно відрізняється вірогідним зменшенням питомого об'єму та оптичної густини колагенових волокон з переважанням питомого об'єму кровоносних судин.

Підрозділ 5.2 «Вплив місцевого застосування гіалуронату натрію на особливості морфології грануляційної тканини навколо елементів сітчастого алотрансплантату передньої черевної стінки» Це є другий етап експериментального обґрунтування застосування гіалуронату натрію на морфологію грануляційної тканини в умовах імплантації сітчастого трансплантату.

За результатами проведеного дослідження автор відмітив позитивний вплив застосування гіалуронату натрію на морфологію грануляційної тканини на морфологію грануляційної тканини навколо елементів сітчастого алотрансплантату. А саме, впродовж перших трьох діб раннього післяопераційного періоду, гіалуронат натрію позитивно впливає на процес асептичного запалення, як реакція на операційну травму з наявністю стороннього тіла у тканинах передньої черевної стінки. Впродовж наступних термінів раннього післяопераційного періоду гіалуронат натрію значно укріплює м'язово-апоневротичний шар навколо елементів сітчастого алотрансплантату, що також позитивно впливає на морфологію грануляційної тканини в світлі попередження післяопераційної евентрації у

хворих із злякисними захворюваннями.

Підрозділ 5.3 «Обґрунтування ефективності зшивання шкіри лапаротомної рани за допомогою шкірного степлера» Патоморфологічне дослідження ділянки шкіри лінії швів післяопераційного рубця отримано під час аутопсії фізичних тіл в різні терміни дослідження. Проведені патоморфологічні дослідження дозволили обґрунтувати ефективність застосування шкірного степлера для з'єднання країв шкіри лапаротомної рани за рахунок зменшення ішемії та набряку тканин, що призводить до швидкого дозрівання грануляційної тканини з метою попередження евентрації II, III, IV ступеня тяжкості.

Підрозділ 5.4 «Обґрунтування пристрою для попередження та лікування підшкірної евентрації». Автором розпрацьовано пристрій для попередження післяопераційної евентрації шляхом вивчення частоти розвитку даного ускладнення особливо при виникненні неповної (підшкірної) евентрації захищено патентом України на винахід, який застосували у 107 пацієнтів із злякисними захворюваннями органів черевної порожнини з високим ризиком виникнення післяопераційної евентрації.

Застосування запропонованого пристрою для попередження та лікування післяопераційної евентрації дозволило автору уникнути розвитку даного ускладнення, а при виникненні неповної евентрації попередити розвиток повної.

Підрозділ 5.5 «Клінічне обґрунтування способу попередження післяопераційної евентрації». Для попередження післяопераційної евентрації при зшиванні м'язово-апоневротичного шару окремими вузловими швами в останні захоплюють попередньо змодельовану смужку комбінованого сітчастого алотрансплантату з додатковою фіксацією країв до передньої пластинки піхви обох прямих м'язів живота (патент України на винахід).

З метою обґрунтування ефективності даного способу було досліджено 72 хворих із злякисним захворюванням органів черевної порожнини. Застосування запропонованого автором способу попередження післяопераційної евентрації дозволило зменшити частоту розвитку післяопераційної евентрації з 28,3 % до 8,3 % в основній групі.

Підрозділ 5.6 «Клінічне обґрунтування пристрою для попередження та лікування післяопераційної евентрації». Для ефективної фіксації країв лапаротомної рани з мінімальним тиском лігатур на тканини передньої черевної стінки автором проведено клінічну апробацію запропонованого пристрою, який виготовлений на НПО «КАММЕД» (м. Кам'янець-Подільський, Україна) Інтраопераційний спосіб попередження післяопераційної евентрації дозволило автору зменшити частоту розвитку післяопераційної евентрації з 28,3 % до 11,1 %.

Підрозділ 5.7 «Обґрунтування дренажно-вакуумної системи для лікування неповної післяопераційної евентрації». Здобувачем було розроблено та обґрунтовано дренажно - вакуумну систему для забезпечення ефективної евакуації ексудату із патологічного вогнище

при виникненні неповної евентрації, дренажну трубку, а також пристрій джерела вакууму, який забезпечує контрольований рівень від'ємного тиску у дренажно вакуумній системі, ефективність.

Застосована у 28 прооперованих пацієнтів з приводу злоякісних захворювань у яких виникла післяопераційна евентрація, що дозволило автору на 17,1 % зменшити рівень післяопераційної летальності і суттєво скоротити термін перебування пацієнта у стаціонарі.

Оприлюднено у 18 наукових статтях та патентах на винахід.

Розділ 6 «Попередження та лікування післяопераційної евентрації» складається з 3 підрозділів. Перший підрозділ «Оперативне лікування хірургічних захворювань органів черевної порожнини». У даному підрозділі автор характеризує типи операційних втручань на органах черевної порожнини в групі порівняння (248) та основній групі (74). Описано особливості ведення перед і післяопераційного періоду.

Підрозділ 6.2 «Обґрунтування запропонованого алгоритму застосування методів спрямованих на запобігання розвитку післяопераційної евентрації». Здобувачем запропонована бальна шкала чинників, які спричиняють розвиток післяопераційної евентрації. Ступінь впливу кожного чинника оцінювали порівняно між собою від 0 до 10 балів. Основні чинники включали в себе III-IV стадія онкологічного захворювання, вік пацієнтів, визначення внутрішньочеревного тиску, рівень абдомінально-перфузійного тиску, тривалість та об'єм оперативного втручання, об'єм інтраопераційної крововтрати, ступінь коморбідної супровідної патології. Залежно від кількості балів запропоновано алгоритм вибору методу укріплення лінії швів лапаротомної рани (підтверджено патентами на корисну модель із застосуванням спеціальних пристроїв для попередження і лікування післяопераційної евентрації, укріплення лінії швів сітчастим алотрансплантатом та місцевим застосуванням гіалуронової кислоти). Розпрацьований алгоритм застосований у лікуванні 74 пацієнтів.

Автор вивчив та порівняв частоту виникнення післяопераційних ускладнень у дослідних групах, з розподілом післяопераційних ускладнень на системні, локальні та власне післяопераційну евентрацію.

Дисертант зазначає, що локальні ускладнення та власне післяопераційна евентрація часто поєднується із системними ускладненнями, оскільки вони розвиваються переважно на фоні патологічних процесів у черевній порожнині. Запропонований лікувальний підхід дозволив знизити рівень післяопераційної летальності на 9,2 %.

Підрозділ 6.3 «Обґрунтування алгоритму лікування післяопераційної евентрації у хворих на хірургічні захворювання органів черевної порожнини». Для обґрунтування ефективності запропонованих технічних методів лікування післяопераційної евентрації, а саме зниження навантаження на лінії швів за допомогою спеціального пристрою та

дренажно-вакуумної системи при нагноєнні післяопераційної рани.

Запропонований алгоритм хірургічної тактики попередження та лікування післяопераційної евентрації дозволило пошукачу суттєво покращити результати хірургічного лікування та попередження розвитку післяопераційної евентрації. У хворих з післяопераційною евентрацією встановлено зниження післяопераційної летальності на 22,4 % ($p < 0.05$) та рівень загальної летальності – на 21,3 % ($p < 0.05$).

7. «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» викладений на 28 сторінках. Розділ написаний ґрунтовно. У ньому описані автором результати, аналітично розглянуто отримані дані, висловлені особисті погляди щодо питань, що вивчалися. Здобувач переконливо доводить, що запропонована, науково обґрунтована хірургічна стратегія попередження і лікування післяопераційної евентрації у хворих із злоякісними новоутворами має низку суттєвих переваг і рекомендується для практичного застосування. У дисертації є 9 висновків, які відповідають поставленим раніше меті та завданням дослідження.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Теоретичні положення дисертаційної роботи можна рекомендувати до включення в лекційний матеріал та матеріали практичних занять для студентів, лікарів-інтернів кафедр хірургічного профілю. При проведенні оперативних втручань при злоякісних захворюваннях органів черевної порожнини слід використовувати практичні рекомендації дисертанта на етапах хірургічного лікування з метою попередження виникнення післяопераційної евентрації.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Зауваження: 1. Бажано в огляді літератури більш детально охарактеризувати основні чинники (предиктори) виникнення післяопераційної евентрації, включаючи технічні і нетехнічні аспекти. 2. На розгляд дисертанта виноситься питання про доцільність розмежування експериментального підрозділу та клінічного, що є складовими розділу 5. 3.

В дисертаційній роботі прослідковуються деякі некоректні вислови при порівняльній оцінці трактування результатів експериментальних досліджень.

В цілому дисертація написана добре, базуючись на достатньому клінічному та експериментальному матеріалі. Запропонований алгоритм хірургічної тактики попередження та лікування післяопераційної евентрації, підкріплений клінічними випадками.

Принципових зауважень до дисертації немає. Окремі технічні огріхи не зменшують її цінності. Результати повністю відображені в рефераті, який містить усі необхідні складові, згідно вимог МОН. Слід відзначити, що всі зауваження носять дискусійний характер та не знижують загального позитивного враження від роботи.

Разом з тим у вигляді наукової дискусії виникає кілька запитань до автора: 1. Чи Ви

вважаєте визначення специфічних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини основним предиктором, що впливає на виникнення післяопераційної евентрації у хворих із злоякісними захворюваннями органів черевної порожнини? 2. Чи Ви вважаєте за доцільне включити в передопераційну підготовку та в післяопераційному періоді ведення імуномодуляторів? 3. Чи Ви оцінювали динаміку морфологічних показників грануляційної тканини на імплантацію «легких» та «важких» сітчастих алотрансплантатів?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

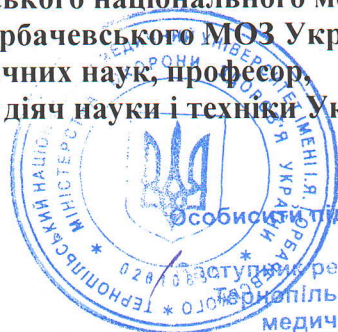
За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Морара Ігоря Калиновича на тему «Попередження та лікування післяопераційної евентрації у хворих на злоякісні новоутворення органів черевної порожнини» є оригінальним на 94,1 %.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Морара Ігоря Калиновича на тему «Попередження та лікування післяопераційної евентрації у хворих на злоякісні новоутворення органів черевної порожнини» представлена на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія є завершеною, самостійною науково-дослідною роботою, що має наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Дисертаційна робота виконана на сучасному методичному рівні і за актуальністю, обсягом виконаного дослідження та достовірністю отриманих результатів, висновків та положень, науковою новизною, науково-практичним та теоретичним значенням цілком відповідає вимогам пунктів 7 та 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 року, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент
завідувач кафедри хірургії ФПО
«Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»
доктор медичних наук, професор,
Заслужений діяч науки і техніки України



І. Дзюбановський

Відрук постурки
12.02.2024 року
Генеральний секретар
Ігор Дейнін