ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Дужого Ігоря Дмитровича, завідувача кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії Медичного інституту Сумського державного університету про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) Кріцака Василя Васильовича за темою «Ендобронхіальні санації при резекціях легень та пульмонектоміях», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Хірургія».

Актуальність проблеми. Значення післяопераційних ускладнень у торакальній хірургії перебільшити важко. Вони бувають основною причиною летальних наслідків після оперативних втручань на легенях. З іншого боку вони значно подовжують терміни лікування і призводять до інвалідності. Загалом післяопераційні ускладнення трапляються у 5–37,5 % оперованих хворих. Найбільш тяжкими і небезпечними ускладненнями після оперативного лікування хворих на рак легень є бронхоплевральні, до яких відносяться неспроможність кукси бронха, бронхіальні нориці з розвитком емпієми плевральної порожнини, дифузний гнійний ендобронхіт.

Вітчизняні та іноземні джерела літератури свідчать про рівень післяопераційної летальності поміж хворих із бронхіальними норицями, який сягає 21–30 %.

Незважаючи на вдосконалення методик оперативних втручань на легенях і передопераційної підготовки, яка включає застосування антибактеріальних препаратів останніх поколінь, безпосередні результати радикальних операцій з приводу раку легень нерідко залишаються незадовільними і в першу чергу з огляду на інфекційно-запальні ускладнення в зоні кореня легені, де найбільш «слабким» місцем залишається кукса бронха.

Післяопераційні ендобронхіальні ускладнення у хворих на рак легень перебігають тяжко, оскільки ускладнюються аспіраційними пневмоніями, «локальними» медіастинітами, розвитком бронхіальних нориць, а нерідко і

смертельними арозивними кровотечами.

Запальний процес у слизовій бронхіального дерева звичайно розпочинається через інфікованість різних його відділів і супроводжується набряком та повнокрів'ям слизової оболонки, зниженням її еластичності, контактною кровоточивістю При погіршенні дренажної функції миготливого епітелію можливий розвиток емпієми кукси резектованого бронха.

До розряду високоефективних, різнопланових і безпечних способів лікування ряду хвороб людини, у тому числі торакальної патології, відноситься лазерне опромінення. У минулі десятиліття використовувалися його протизапальні, протинабрякові, імуномодулюючі властивості. Загалом фотодинамічна антимікробна терапія (ФДТ) – це спосіб інактивації мікробних клітин за допомогою фотосенсибілізатора і джерела випромінювання відповідної довжини хвилі. У даний час інтерес до вивчення проблеми фотодинамічного впливу на патогенну мікрофлору відродився вже на значно більш високому науково-методичному рівні. Вважається, що використання ФДТ для знищення патогенних мікроорганізмів має великий медичний і технологічний потенціал.

Оскільки в основі ФДТ лежить приведення фотосенсибілізаторів у збуджений стан світловим випромінюванням, то збіг спектральних характеристик застосовуваних сполук і джерел випромінювання є необхідною умовою реалізації принципу методу.

У той же час, дані літератури про спектральні характеристики найбільш поширених антисептиків-фотосенсибілізаторів містять різночитання, зумовлені впливом, у першу чергу концентрації розчинника, на абсорбційні властивості хромофорів. Іншими словами, ефективне застосування потенційних антисептиків-фотосенсибілізаторів з метою отримання антибактеріального ефекту, що перевищує їхній вихідний антибактеріальний ефект, можливе лише при забезпеченні збігу їхнього спектра поглинання з діапазоном застосовуваного джерела випромінювання.

Ускладнення з боку дихальної та серцево-судинної систем після

операцій на легенях складають близько 50 % і є найбільш частою причиною смерті більш ніж 50 % всіх померлих у ранній післяопераційний період хворих, в тому числі у 30 % внаслідок гострої дихальної недостатності. На сьогоднішній день існує ряд профілактичних заходів, які здатні частково вирішити проблему виникнення подібних ускладнень, але, на жаль, їх недостатньо при такому серйозному оперативному втручанні як пневмонектомія і резекція легень.

Однак досі, не знайдено відповідь на питання який саме колір фотодинамічного випромінювання та дозу фотосенсибілізатора для ендобронхіальних санацій потрібно обирати.

Автор у своєму дослідженні спробував знайти взаємозв'язок між протизапальним і біостімулюючим ефектом ФДТ та ендобронхіальним впливом низькоенергетичного випромінювання при лікуванні специфічних і неспецифічних ендобронхіальних ускладнень та відповісти на питання, запропоновані для даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами,

Дисертаційне дослідження є фрагментом планової НДР ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева» «Розробити хірургічну тактику при ускладненій бронхоектатичній хворобі з використанням мініінвазивних технологій», № держреєстрації 0117U000340, в якій аспірант Кріцак Василь Васильович був співвиконавцем, а його власні дослідження стали фрагментом даної науково-дослідної роботи.

Наукова новизна одержаних результатів.

Уточнено характер мікрофлори бронхіального дерева при підготовці хворих до оперативного втручання на легенях.

Уточнено особливості запального процесу при ендобронхітах неспецифічного ґенезу

Вперше вивчено особливості поглинання світлових променів різної

довжини барвниками-антисептиками з метою їх застосування при фотодинамічній терапії.

Вперше уточнені дози і концентрації барвників-фотосенсибілізаторів при проведенні фотодинамічної терапії.

Уточнено особливості і алгоритм фотодинамічної бронхосанації.

Уточнено особливості клітинної регенерації у зоні кукси бронха після ФДТ у комбінації із застосуванням фібрин-колагенової пластини.

Вперше вивчена відповідність спектральних характеристик групи барвників до спектральних характеристик джерел світлового випромінення видимого і ближнього інфрачервоного діапазонів при поєднаній дії яких відбувається фотодинамічний ефект.

Вивчені фізичні параметри випромінювання, а саме: довжина хвиль, мінімально активна доза та експозиція, які можуть бути застосовані з різними барвниками-антисептиками при проведенні фотодинамічного опромінення. Встановлені мінімально активні концентрації барвників-фотосенсибілізаторів, оптимальні умови для ендоскопічної фотодинамічної бронхосанації та виокремлено найбільш активний поміж них – метиленовий синій.

Уточнено особливості метода профілактики недостатності кукси головного бронха шляхом ФДТ з використанням фібрин-колагенової пластини.

Доповнено наукові дані щодо особливостей гістологічної картини репаративних процесів та кровопостачання в культі головного бронха після фотодинамічної терапії, поєднаної із застосуванням фібрин-колагеновою пластиною.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Встановлена можливість профілактики неспроможності кукси бронхів після пневмонектомій і резекцій легень альтернативним шляхом до антибактеріальної терапії на грунті фотодинамічної терапії.

Вивчені можливості деконтамінації бронхіального дерева шляхом фотодинамічної терапії, що потребує подальшого улосконалення.

Отримані результати в ході проведення клінічного дослідження розкривають нові можливості для широкого застосування методу профілактики неспроможності кукси бронха з урахуванням використання фотодинамічної терапії не тільки при злоякісних захворюваннях легень, а й інших нозологічних одиницях, що може бути поштовхом до вивчення даного методу в інших галузях хірургії.

Практичне значення одержаних результатів.

Практичній охороні здоров'я запропоновано диференційований підхід до вибору оптимального хірургічного лікування при захворюваннях легень з метою зниження кількості післяопераційних ускладнень після резекцій легень та пневмонектомій шляхом санації трахеобронхіального дерева із застосуванням фібрин-колагенової пластини (патент України на корисну модель № 121397 від 11.12.2017, «Спосіб профілактики неспроможності кукси бронха після пневмонектомії»).

Запропонований спосіб ендоскопічної санації трахеобронхіального дерева з урахуванням використання ендобронхіальної фотодинамічної терапії, особливо при поєднанні ефектів метиленового синього та видимого світлодіодного випромінювання дозволяє швидко елімінувати мікробну флору, усунути явища ендобронхіту та знизити кількість санаційних ендоскопічних утручань та їх ускладнень, а також зменшити післяопераційну летальність (патент України на корисну модель № 121399 від 11.12.2017, «Спосіб ендоскопічної санації трахеобронхіального дерева»).

Упровадження результатів дослідження в клінічну практику дозволило значно покращити якість надання спеціалізованої медичної допомоги хворим із доброякісними та злоякісними захворюваннями легень. Розроблені автором методи профілактики розвитку післяопераційних ускладнень лікування є мініінвазійними, технічно нескладними втручаннями та можуть бути

використані в умовах міських лікарень.

Розроблені автором методи прогнозування ризику та профілактики післяопераційних ускладнень допоможуть ефективніше проводити передопераційну підготовку.

Результати дослідження впроваджені у хірургічних клініках: ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», Міській клінічній лікарні швидкої та невідкладної допомоги ім. проф. А.І. Мєщанінова м. Харкова; а також у навчальний процес кафедри хірургії №1 Харківського національного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій.

Положення та висновки дисертації базуються на результатах діагностики та лікування 104 пацієнтів із доброякісними та злоякісними захворюваннями легень, що знаходилися на лікуванні з 2014 по 2020 рік яким виконували резекції легень або пульмоектомії, які були розділені на дві групи. При виконанні наукового дослідження були використані методики, апаратура, лабораторні, інструментальні методи дослідження, хірургічний інструментарій, атестовані і дозволені до використання в медичній науці та практиці. Розподіл пацієнтів на групи дозволив доказово оцінювати результати діагностики та лікування включених до дослідження пацієнтів. Статистичний аналіз масиву даних результатів проведених досліджень оброблявся методами математичної статистики. Результати дослідження оброблено за допомогою програмного забезпечення Excel 2010, SPSS. Репрезентативність дослідження оцінювали за критерієм Манна-Уїтні, t-критерієм Стьюдента і критерієм $\chi 2$, довірчі інтервали – за методом Клоппера-Пірсона. При визначенні ступеня достовірності результатів приймали рівень значущості $p < 0,05$, що відповідає 95 % і вище ймовірності безпомилкового прогнозу.

Загальна характеристика дисертаційної роботи

Загальний обсяг роботи – 177 сторінки тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків; ілюстрована 37 рисунками та 32 таблицями. Перелік літератури містить 204 джерел, з них 79 кирилицею та 125 латиницею.

У **«Вступі»** стисло і логічно дисертант обґрунтовує актуальність вибраної теми, стан наукової проблеми та її значення. Тут чітко і конкретно формулюється мета і завдання дослідження, дається загальна характеристика роботи, обгрунтовується необхідність проведення даного дослідження, показується наукова новизна, теоретична і практична значимість дисертаційної роботи.

В першому розділі **«Огляд літератури»** проаналізовано та описано визначення, етіологію та діагностику захворювань легень, аналіз та узагальнення основних сучасних тенденцій лікування хворих на доброякісні та злоякісні захворювання легень, сучасні підходи та тактику лікування, оперативні втручання у таких пацієнтів, ранні та пізні ускладнення після традиційних та мініінвазивних ендобронхіальних втручань.

Наведені дані першого розділу актуальна, сучасна, викладена структуровано і доступна для сприйняття.

Розділ другий **«Матеріали та методи»**розпочинається з опису дизайну роботи, принципів формування груп дослідження, наводяться описання досліджуваних груп хворих та їх порівняльні характеристики. В основу клінічної частини дослідження було покладено аналіз результатів діагностики, лікування та післяопераційного спостереження за 104 хворими на легеневі патологічні процеси. Усіх хворих, включених у дослідження, було розподілено на 2 групи. Першу групу (групу порівняння) склали 53 (50,9%) хворих, у яких були застосовані стандартні методи обстеження та лікування. Друга група (основна) - 51 (49,1%) хворих, які були проліковані із застосуванням розроблених автором методів прогнозування ризику та

профілактики післяопераційних запальних ускладнень та неспроможності кукси бронха. В основній групі застосовувалася ендоскопічна фотодинамічна бронхосанація у передопераційний період та профілактика неспроможності кукси бронха за рахунок застосування фібрин- колагенової субстанції.

Чітко окреслені критерії оцінки результатів, які повністю відповідають меті та завданням дослідження. Методи дослідження, залучені автором – сучасні, дозволяють провести всебічне обстеження хворих із доброякісними та злоякісними захворюваннями легеневої системи. Достатня кількість хворих та наявність групи порівняння дозволяють стверджувати, що методологія побудови дизайну правильна. Матеріал легко читається та сприймається. Статистична обробка даних дозволила автору прийти до заключення, що основна група і група порівняння є репрезентативними, що дозволило проводити у подальшому порівняльний аналіз результатів лікування.

У третьому розділі **«Вибір фотосенсебілізатора та параметрів світлового випромінювання для проведення ендоскопічної ендобронхіальної фотодинамічної терапії»** висвітлює ефективність різних світлових частин спектральних діапазонів фотодинамічної терапії у комбінації з барвниками-фотосенсибілізаторами, що мають піки оптичного поглинання у відповідних діапазонах. Автором встановлено, що найширші піки оптичного поглинання має метиленовий синій, які знаходяться в ультрафіолетовій (200–320 нм), зеленій (390–430 нм) та червоній (530–700 нм) частинах спектрального діапазону.

Автором визначено максимальну бактерицидну дію при поєднанні ефектів метиленового синього при мінімальній активній концентрації розчину (0,04 %) та видимого світлодіодного (лазерного) випромінювання (при дозі 7,2 Дж).

Розділ добре ілюстрований, викладений послідовно і доказово.

Розділ четвертий присвячений **«Ендобронхіальним санаціям при підготовці до резекцій легень та пневмонектомій»**. Застосовуючи фотодинамічну терапію при підготовці хворих до резекційних втручань на

легенях, дисертантові вдалося скоротити термін підготовки і покращити результати лікування з позитивного показника 67,2 % хворих у групі порівняння до показника 88 % хворих у основній групі досліджених. Безперечно, ці результати і, головним чином застосуванням фотодинамічної терапії, яка не лише сприяла деконтамінації трахеобронхіального дерева, а покращанням функції війчастого епітелію бронхів та покращанням трофіки стінок бронхів зі зміщенням набряку та гіперемії – усуненням запальних процесів.

Отримані результати свідчать про те, що застосування фотодинамічної терапії у якості підготовки хворих із наявністю ендобронхіту до резекційних оперативних втручань, сприятливо позначається на функціональній активності дихальної системи. Про наведене свідчила клінічна картина (зменшення кашлю і кількості мокротиння), інструментальні ендоскопічні дані та також дані спірографії у динаміці, – у першу чергу збільшення життєвої ємності легень.

Проведений аналіз виконаного лікування дає автору підстави дійти висновку, що фотодинамічна терапія у комплексі з базисним терапевтичним лікуванням запальних процесів у трахеобронхіальному дереві можуть дозволити підготувати пацієнта до резекційного оперативного втручання на легенях й уникнути ризику розвитку ускладнень після останньої. Розділ завершується підсумком та списком праць. Суттєвих зауважень розділ не викликає.

Розділ 5 **«Хірургічна тактика при виконанні пневмонектомії та резекцій легень у пацієнтів досліджуваних груп»** висвітлює позитивні сторони використання фібрин-колагенової пластини на етапі формування кукси бронху під час резекції легень з метою профілактики розвитку неспроможності останньої. За доцільність застосування цієї методики свідчить цифрове підтвердження зменшення кількості післяопераційних ускладнень - з 9,8% хворих групи порівняння до 3,4 % хворих основної групи. Використання запропонованого способу профілактики розвитку неспроможності кукси

бронха дозволяє індивідуально коригувати тактику лікування хворих, що потребують виконання резекції легень чи пневмонектомії. Зауважень до 5 розділу немає.

У розділі 6 **«Результати застосування методик профілактики неспроможності кукси бронха»** встановлено, що у результаті застосування розробленого методу протимікробної ендоскопічної фотодинамічної бронхосанації та використання фібрин-колагенової пластини з метою профілактики недостатності кукси головного бронха у хворих після пневмонектомій та резекцій легень відзначено зменшення цього ускладнення у 3,8 разу в співставленні з групою порівняння (3,4 % та 16,9 % відповідно). При розширених пневмонектоміях застосування комплексної методики профілактики неспроможності кукси бронха дозволило зменшити частоту ускладнення у 3,6 разу в співставленні з групою порівняння (3,3 % та 12 % відповідно), а при комбінованих резекціях – у 5 разу (3,5 % та 17,4 %).

Розділ добре ілюстрований, містить багато інформативних таблиць та діаграм. Цінність розділу полягає у отриманих результатах при розширених і комбінованих оперативних втручаннях, що підтверджує значення ендобронхіальних санацій, оскільки саме при таких втручаннях відбувається максимальне «забруднення» операційного поля, яке і веде до післяопераційних ускладнень.

Розділ 6 **«Аналіз та узагальнення результатів»** резюмує результати проведеного дослідження. В розділі сконцентровані основні, найбільш важливі положення дисертації: стан проблеми на даний час, її актуальність, особливості обстежень хворих при підготовці до оперативного втручання. Окреслено важливість ендоскопічної фотодинамічної санації бронхіального дерева як альтернативи антибіотикотерапії. Обґрунтовано особливості вивчення спектральних характеристик найбільш поширених антисептиків – фотисенсибілізаторів, визначивши провідний поміж них – метиленовий синій – та визначивши джерела випромінення відповідної довжини.

Загалом розділ дає повне уявлення при виконану дисертантом

дослідницьку працю.

Висновки автора повністю відбивають закладені завдання на виконання дослідження і викладені стисло та чітко у 5 пунктах. Висновки містять найбільш важливі наукові та практичні результати дисертації і містять формулювання розв'язання конкретного наукового завдання.

Список літератури оформлений відповідно вимогам МОН ДАК України.

Порушень академічної доброчесності не виявлено.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт, у тому числі 8 статей, з них: 5 у наукових фахових виданнях, що рекомендовані МОН України, 3 статті – в іноземних журналах, 5 тез та 2 деклараційних патентів України на корисну модель.

Недоліки дисертаційної роботи щодо їх змісту і оформлення.

Дисертація оформлена якісно і на достатньо високому рівні. Виявлені деякі стилістичні недоліки та орфографічні помилки, які дисертант своєчасно виправив. На значимість дисертації як наукової роботи наведене не впливає.

Загальне враження від дисертації позитивне, а зауваження не носять принципового характеру.

У порядку дискусії я хотів би поставити такі запитання:

1. Чи рекомендуєте ви використання післяопераційної ендобронхіальної фотодинамічної терапії, як методу післяопераційної профілактики нестабільності кукси бронха? Якщо так, то коли її розпочинати?

2. Чи у всіх оперованих хворих для профілактики неспроможності кукси бронха ви використовували фібрин- колагенову пластину? Чи були у Вас якісь критерії щодо застосування комбінації цих профілактичних заходів? Чи не вважаєте Ви за можливе відмовитися від застосування ФКП?

3. Чи однаково ефективна фотодинамічна бронхосанація при грампозитивній та грамнегативній флорі?

4. Яке місце ФДТ при неспецифічних гнійних захворюваннях бронхів?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці. Використання результатів дослідження слід рекомендувати до широкого застосування в практичній охороні здоров'я, оскільки розроблені автором підходи до лікування доброякісних та злоякісних захворювань легень на тлі профілактики післяопераційних ускладнень сприяють зменшенню їх кількості, зменшенню летальності та терміну перебування хворих у стаціонарі, що у свою чергу зменшує витрати охорони здоров'я на лікування даної тяжкої категорії пацієнтів.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Кріцака Василя Васильовича «Ендобронхіальні санації при резекціях легень та пульмонектоміях» виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, члена-кореспондента НАМН України, професора В.В. Бойко і представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), є закінченим науковим дослідженням, яке містить нові науково обґрунтовані положення та висновки, а також важливі практичні результати, що дозволяють значно поліпшити результати хірургічного лікування хворих із легеневими патологічними процесами.

Можна зробити висновок, що за своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом проведеного дослідження, обґрунтованістю, достовірністю, глибиною узагальнень, висновків і практичних рекомендацій дисертаційна робота Кріцака В.В. за темою «Ендобронхіальні санації при резекціях легень та пневмонектоміях» відповідає вимогам пункту 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017

№ 40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), а здобувач заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Хірургія».

Офіційний опонент:
Завідувач кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії Медичного інституту Сумського державного університету, доктор медичних наук, професор **І. Д. Дужий**

Підпис Дутого І.Д.
засвідчую проф. дах відділу кадрів
Красне