

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Шевченко Ростислава Станіславовича, завідувача кафедри загальної хірургії №1 Харківського національного медичного 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. Рак легені займає перше місце в структурі захворюваності населення світу злоякісними новоутвореннями (15%) та смертності від них (21%). Незважаючи на певні успіхи в діагностиці та лікуванні пухлин даної локалізації, результати в цілому залишаються невтішними, і тільки своєчасно виконана операція дозволяє розраховувати на одужання.

У більшості провідних торакальних клінік, де виконуються складні оперативні втручання, з приводу раку легені, частота післяопераційних ускладнень до сих пір залишається на рівні 15-25%.

Неспроможність швів кукси бронха з розвитком бронхоплевральної нориці і емпієма плеври відносяться до найбільш важких і небезпечних післяопераційних ускладнень. Протягом останніх десятиліть частота виникнення бронхоплевральної нориці після пневмонектомії помітно знизилася - з 28 до 10%, але дане ускладнення залишається причиною високої летальності - від 16 до 71%.

Відзначено відмінності в частоті розвитку бронхоплевральної фістули в залежності від способу обробки кукси бронха. Одні автори демонструють переваги механічного шва перед ручним, з частотою розвитку бронхоплевральної нориці – 1% та 4% відповідно.

Найбільш частими ускладненнями і причиною смерті після пневмонектомії з циркулярною резекцією біфуркації трахеї є неспроможність анастомозу та рубцевий стеноз.

Іншим важким гнійним ускладненням, що виникає після операції на легенях з приводу раку, є емпієма плеври, яка може виникнути як в ранньому післяопераційному періоді, так і через роки після втручання. У більшості пацієнтів емпієма розвивається протягом перших 12 тижнів після операції і в 77% випадків пов'язана з бронхоплевральною фістулою. Однак емпієма плеври може виникати і без бронхоплевральної нориці.

Пневмонія являється частим бронхоплевральним ускладненням, частота якої становить від 6,1% до 38,9%. Більшість дослідників підкреслюють той факт, що пневмонія після реконструктивних операцій на трахеї і бронхах являється не тільки найчастішим, але і досить небезпечним для життя ускладненням, особливо якщо мова йде про пневмонектомію.

Запальний процес у слизовій бронхіального дерева зазвичай супроводжується набряком і гіперемією слизової оболонки, зниженням її еластичності, контактною кровоточивістю і наявністю мокротиння в просвіті бронхіального дерева. При цьому відбувається погіршення дренажної функції миготливого епітелію, з порушенням мікроциркуляції і накопиченням густого бронхіального секрету.

До розряду високоефективних, різнопланових і безпечних способів лікування цілого ряду хвороб людини, в тому числі торакальної патології, відноситься лазерне випромінювання. Раніше використовувалися його протизапальні, протинабрякові, імуномодуючі властивості. В даний час інтерес до вивчення проблеми фотодинамічного впливу на патогенну мікрофлору відродився вже на значно більш високому науково-методичному рівні. Використання ФДТ для знищення патогенних мікроорганізмів має великий медичний і технологічний потенціал. У лікуванні гнійної інфекції фотодинамічна терапія має ряд переваг перед традиційними методами антибактеріальної терапії.

Оскільки в основі ФДТ лежить приведення фотосенсибілізаторів в збуджений стан світловим випромінюванням, то збіг спектральних характеристик застосовуваних сполук і джерел випромінювання є

необхідною умовою реалізації принципу методу. У той же час, літературні дані про спектральні характеристики найбільш поширених антисептиків-фотосенсибілізаторів містять різночитання, зумовлені впливом молекулярного оточення, в першу чергу розчинника, на абсорбційні властивості хромофорів. Іншими словами, ефективне застосування потенційних антисептиків-фотосенсибілізаторів з метою отримання антибактеріального ефекту, що перевищує їх вихідний антибактеріальний ефект, можливо лише при забезпеченні збігу їх спектру поглинання з діапазоном застосовуваного джерела випромінювання.

До цього часу залишаються дискусійні питання доцільності виконання ендобронхіальних мініінвазивних втручань, у якості підготовки хворих до резекційних операцій на легенях.

Тому питання обрання ефективної хірургічної тактики та необхідність і важливість вирішення задачі поліпшення результатів хірургічного лікування пацієнтів із доброякісними та злоякісними захворюваннями легеневої патології свідчать про актуальність, своєчасність та необхідність теми дисертаційного дослідження. Невирішеність перерахованих вище питань сприяла проведенню цього дослідження, що і обумовило актуальність вибраної теми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами.

Дисертаційне дослідження є фрагментом планової НДР ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т.Зайцева НАМН України» «Розробити хірургічну тактику при ускладненій бронхоектатичній хворобі з використанням мініінвазивних технологій», № держреєстрації 0117U000340, в якій аспірант Кріцак Василь Васильович був співвиконавцем та 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 генезу.

Вперше вивчено особливості поглинання світлових променів різної довжини барвниками-антисептиками з метою їх застосування при фотодинамічній терапії.

Вперше уточнено дози і концентрацію барвників-фотосенсибілізаторів при проведенні фотодинамічної терапії.

Уточнено особливості і алгоритм фотодинамічної терапії.

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 випромінювання 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 культурі головного бронха після фотодинамічної терапії, поєднаної із застосуванням фібрин-колагеновою пластиною.

Теоретичне значення результатів дослідження.

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

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

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. У представленому дисертаційному дослідженні опрацьовано і адаптовано до потреб практичної охорони здоров'я доцільність застосування та ефективність напрацьованих нових та удосконалених існуючих ендобронхіальних мініінвазивних санаційних методик з урахуванням використання фотодинамічного випромінювання.

Для практичної роботи запропоновано для диференційованого підходу до вибору оптимального способу хірургічної обробки кукси бронха з використанням фібрин-колагенової пластини при резекції легень та пневмонектоміях, та для зниження кількості післяопераційних ускладнень використовувати запропонований спосіб профілактики неспроможності кукси бронха (патент України на корисну модель № 121397 від 11.12.2017. «Спосіб профілактики неспроможності кукси бронха після пневмонектомії»).

Запропоновано спосіб ендоскопічної санації трахеобронхіального дерева з урахуванням використання ендобронхіальної фотодинамічної терапії, який дозволяє усунути явища ендобронхіту та знизити кількість традиційних ендоскопічних втручань та їх ускладнень. (патент України на корисну модель № 121399 від 11.12.2017. «Спосіб ендоскопічної санації

трахеобронхіального дерева»).

Впровадження результатів дослідження в клінічну практику дозволило значно покращити якість надання спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам із доброякісними та злоякісними захворюваннями легень. Розроблені автором методи профілактики розвитку ускладнень лікування є мало травматичними, технічно нескладними оперативними втручаннями та можуть бути використані в умовах міських лікарень.

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. Мещанінова м. Харкова; а також у навчальний процес кафедри хірургії №1 Харківського національного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій.

Дисертаційна робота оформлена у відповідності із вимогами МОН ДАК України і є комплексним клінічним дослідженням, яка присвячена актуальній проблемі лікування хворих із доброякісними та злоякісними захворюваннями легеневої системи. Дисертаційну роботу виконано на підставі результатів комплексного лікування 104 пацієнтів із доброякісними та злоякісними захворюваннями легень, які знаходилися на лікуванні у ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України». Мета та завдання дослідження сформовані після аналітичного обзору великої кількості літературних джерел, чого достатньо щоб зробити узагальнюючі висновки. Всі групи хворих репрезентативні за віком, статтю, супутньою патологією. Використані методики клінічних, клініко-лабораторних, інструментальних і апаратних досліджень дозволяють отримати достовірні дані. Достатній обсяг клінічних досліджень і спостережень, рівень інструментальних досліджень, виконаних з використанням сучасних методик, результати яких піддані статистичній обробці з використанням пакету сучасних програм. Виконана робота

забезпечує належний рівень обґрунтування основних наукових положень дисертації, висновків і рекомендацій.

Статистичний аналіз даних результатів проведених досліджень оброблявся методами математичної статистики. Результати дослідження оброблено за допомогою програмного забезпечення Excel 2010, SPSS і вільного програмного забезпечення для статистичних обчислень R. Репрезентативність дослідження оцінювали за критерієм Манна-Уїтні, t -критерієм Стюдента і критерієм χ^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» автором на підставі аналізу літературних джерел визначена актуальність проблеми. Автор акцентує увагу на недосконалості існуючих методів лікування легеневої патології і необхідності пошуку та впровадження нових малотравматичних методик лікування. Мета дослідження є чіткою та зрозумілою і впливає із актуальності вибраної теми дисертаційного дослідження. Поставлені завдання є логічним відображенням мети дисертації. Обґрунтована наукова новизна і практична значимість дисертаційної роботи.

В першому розділі «Огляд літератури» дисертантом проведено аналіз сучасного стану цілої низки проблем, пов'язаних з діагностикою та лікуванням пацієнтів із патологією органів легеневої системи, можливостями забезпечення профілактики ранніх та пізніх ускладнень після резекційних оперативних втручань. Розділ досить ґрунтовно базується на

достатній кількості літературних джерел, де висвітлені основні питання, що стосуються даної проблеми.

На підставі вивчених літературних джерел автор приходить до висновку, що, незважаючи на велику кількість оперативних заходів лікування доброякісних та злоякісних захворювань легень у всьому світі немає єдиної лікувальної тактики та основного методу лікування ускладнень резекцій легень та пульмонекомій.

На мою думку «Огляд літератури» занадто об'ємний, включає загальну інформацію щодо визначення, етіології та діагностики захворювань легень, однак, в цілому, огляд літератури проведений на високому методологічному рівні, що дало можливість дисертанту довести необхідність проведення дослідження.

Розділ другий **«Матеріали та методи»** дисертантом детально проаналізовано характеристики пацієнтів груп з розподілом за віком, статтю, етіологією захворювання, строками госпіталізації, характером клінічних проявів, функцією легеневої системи, наявністю ускладнень патологічного процесу та супутньої патології (в дослідження включено 104 пацієнти). В розділі дана вичерпна характеристика всіх лабораторних та інструментальних методів дослідження. Формування презентативних груп пацієнтів та їх достатня кількість дозволили співставляти отримані результати та проводити статистичну обробку матеріалу з отриманням вірогідних результатів.

У третьому розділі **«Вибір фотосенсибілізатора та параметрів світлового випромінювання для проведення ендоскопічної ендобронхіальної фотодинамічної терапії»** дисертант висвітлює ефективність джерел світлового випромінювання червоної ($\lambda = 0,59 - 0,76$ мкм), зеленої ($\lambda = 0,49 - 0,56$ мкм) та синьої ($\lambda = 0,01 - 0,4$ мкм) частин спектрального діапазонів у комбінації з барвниками-фотосенсибілізаторами. Також автор демонструє максимальну та мінімальну бактерицидну дію різних типів світлового випромінювання шляхом визначення основного

збудника ендобронхіту - *Staphylococcus aureus*.

Загалом розділ гарно ілюстрований рисунками, побудований методично і коректно. І головне, цей розділ має велике теоретичне і практичне.

Розділ четвертий **«Ендобронхіальні санації при підготовці до резекцій легень та пульмонекомій»**. Автор виявив основні етіологічні збудники гострого та хронічного ендобронхіту, що є одним з основних несприятливих факторів ризику розвитку післяопераційних ускладнень. Зазвичай у хворих висівався епідермальний стафілокок - 45,3% і 29,5% золотистий стафілокок - 14,4% і 18,6% при гострих та хронічних бронхітах відповідно.

Розділ завершується резюме і списком праць.

Загалом розділ також гарно ілюстрований діаграмами, таблицями, побудований методично і коректно. Розділ має велике теоретичне і практичне значення.

Розділ п'ятий **«Хірургічна тактика при виконанні пульмонекомії та резекцій легень у пацієнтів досліджуваних груп»**. Дисертантом доведено, що застосування фібрин-колагенової пластини в методиці формування кукси головного бронха дозволило знизити частоту виникнення первинної недостатності кукси головного бронха з 9,8% до 3,4%. У цьому розділі автором висвітлені методики, схеми та особливості застосування розроблених методів - ендобронхіальної фотодинамічної терапії та способу профілактики розвитку неспроможності кукси бронха. Розділ містить інтраопераційні фото оперативних втручань, багато рисунків. Зауважень до розділу не має.

У шостому розділі **«Результати застосування методик профілактики неспроможності кукси бронха»**, детально висвітлені процеси прискорення регенерації кукси бронха після резекцій легень за рахунок застосування ендоскопічних санаційних фотодинамічних втручань у якості передопераційної підготовки та використання фібрин-колагенової пластини

під час формування кукси бронха. Застосування запропонованої автором методики профілактики розвитку неспроможності кукси бронха дозволила знизити кількість післяопераційних ускладнень на 7,02% у основній групі співвідносно із групою порівняння. Розділ завершується підсумком та списком праць.

В розділі **аналіз та узагальнення** результатів дослідження, автор робить підсумок результатів дослідження, в результаті чого запропоновано чіткі алгоритми діагностики з вибором хірургічної тактики та лікування хворих на легеневу патологію.

П'ять **висновків** дисертаційної роботи повністю відповідають змісту дисертації, є науково обгрунтованими статистично доведеними і відповідають меті та завданням дослідження. Після висновків є 3 пункти практичних рекомендацій вони змістовні.

Список літератури оформлений відповідно вимогам МОН ДАК України і основна частина джерел сучасні, що опубліковані, переважно, в останні 7-10 років

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 патенти України на корисну модель.

Недоліки дисертаційної роботи щодо їх змісту і оформлення.

При детальному ознайомленні з роботою виникло кілька зауважень: Огляд літератури, матеріали та методи дослідження можна було б викласти більш стисло. У дисертаційній роботі зустрічаються стилістичні та орфографічні помилки, невдалі фразеологічні звороти, підписи під деякими таблицями можна було б скоротити.

Перелічені недоліки не зменшують цінність роботи, не мають принципового характеру і не впливають на загальну позитивну оцінку, а лише підкреслюють актуальність і складність розглянутої проблеми.

У порядку дискусії виникли наступні запитання:

- 1) Чи являється фотодинамічна бронхосанація ефективнішою в порівнянні з традиційною бронхосанацією?
- 2) В роботі ви описуєте, що лазерне випромінювання має виражену стимулюючу регенеративну дію. Чи не стимулює опромінення яке ви використовували розвиток тканин пухлин, особливо при екзофітному рості?
- 3) Чи співпадають отримані вами дані що до факторів ризику розвитку неспроможності кукси бронху з даними світової літератури?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Результати дисертаційної роботи являють безперечний інтерес для науковців і мають практичне спрямування. Результати наукового дослідження доводять покращення ефективності хірургічного лікування пацієнтів із доброякісними та злоякісними захворюваннями легеневої системи і поліпшення якості життя оперованих пацієнтів, тому запропонована тактика лікування та способи оперативних втручань рекомендуються до впровадження у клінічну практику. Використання результатів дослідження слід рекомендувати до широкого застосування в практичній охороні здоров'я.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Все вище викладене дозволяє прийти до висновку, що дисертаційна робота Кріцака Василя Васильовича «Ендобронхіальні санації при резекціях легень та пульмонектоміях», яка 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, яка містить наукову новизну і має велике практичне значення та сучасні підходи до реалізації актуальної проблеми хірургії - поліпшення результатів лікування пацієнтів із захворюваннями легень шляхом вдосконалення існуючої хірургічної тактики та розробки модифікованих методик мініінвазивних хірургічних втручань.

Таким чином, можна зробити висновок, що за своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом проведеного дослідження, обґрунтованістю, достовірністю, глибиною узагальнень, висновків і практичних рекомендацій дисертаційна робота Кріцак В.В. за темою «Ендобронхіальні санації при резекціях легень та пульмонектоміях» 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 загальної
хірургії №1 Харківського
національного медичного
університету, доктор
медичних наук, професор



Р.С. Шевченко