

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Грищука Ярослава Івановича
«Оптимізація хірургічного лікування гриж черевної стінки шляхом вибору
адекватного біосумісного імплантату з використанням нанобіосенсорних
технологій», подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.613.08 Національної
медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України на
здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю
14.01.03 – хірургія

Актуальність обраної теми дисертації

Питання хірургічного лікування гриж передньої черевної стінки (ЧС) на сучасному етапі має велике практичне і економічне значення. Зовнішні грижі живота зустрічаються у 6-7 % чоловіків та у 2,5 % жінок, таким чином, цією патологією страждають приблизно 510-570 мільйонів людей. Захворюваність паховими грижами (ПГ) складає близько 14 випадків на 1000 населення у віці від 25 до 34 р., поступово зростаючи, вона досягає 53 епізоди – на 1000 населення у віці від 55 до 64 р. У структурі хірургічних захворювань грижі займають третє місце, складаючи від 8 до 24 % усіх хірургічних втручань. У свою чергу, у структурі гриж передньої ЧС ПГ займають перше місце, що складає 75-80 % усіх гриженосіїв.

Актуальність проблеми лікування ПГ полягає також у високій частці рецидивів та ускладнень, серед яких найчастіше зустрічається защемлення. Летальність при цьому складає 4,4 % у віці від 50 до 59 років, у 60-69 років – 16 %, у 70-79 років – вже сягає 27 %.

Отже, вкрай важливим є питання планової санації гриженосіїв, яка поточний момент в Україні є незадовільною, зважаючи на велику кількість ускладнених форм захворювання. Висока летальність та частота ускладнень вказують на соціально-економічну значущість проблеми, оскільки вона торкається великого прошарку працездатного населення.

Останніми роками розроблені нові способи пластики передньої ЧС із використанням різних біологічних і синтетичних матеріалів, які дозволяють відновити в більшому відсотку цілісність ЧС, надійно її зміцнити і значно зменшити кількість рецидивів.

Проте, використовуючи імпланти, хірурги зіткнулися з іншою проблемою, а саме, проблемою біосумісності тканин і, як наслідок цього, виникненням у найближчому і віддаленому післяопераційному періоді нагноєння, нориць, лізису пластичного матеріалу, кіст, сером, келоїдних рубців та інших ускладнень. При використанні імплантату кількість ускладнень із боку рани зростає. Причиною ускладнень є реакція організму на імплантат, що уповільнює процес загоєння та може спровокувати у віддаленому часі проблему втрати площі імплантату. Останнє приводить до суттєвого погіршення якості життя пацієнта.

На поточний момент, неможливо встановити на доопераційному етапі реакцію організму на матеріал імплантату та, таким чином, передбачити ускладнення після його встановлення. Оцінка взаємодії між тканинами організму та поверхнею імплантату на молекулярному рівні з допомогою атомно-силового мікроскопа (АСМ), що дозволяє знайти пояснення біосумісності імплантатів з організмом реципієнта. Із метою вирішення зазначеної проблеми дисертантом обрано напрямок дослідження, його предмет та методи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи наукового відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС на тему «Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, суглобів, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та прищитоподібних залоз, зокрема на основі нанобіосенсорних технологій», № державної реєстрації № 0414 U 002120 (2014-2018 рр.).

Новизна дослідження та одержаних результатів

Розроблено та вперше на практиці застосовано метод тестування сумісності матеріалу імплантату з організмом пацієнта методом АСМ. Встановлено, що сітчасті імпланти, які на сьогодні застосовуються при операціях із приводу гриж черевної стінки, для організму пацієнта є стороннім матеріалом, що викликає імунну реакцію різного ступеню – від легкої до повного відторгнення імплантату.

Вперше за допомогою АСМ було показано, що імунна система пацієнта розпізнає сторонній матеріал – сітку для герніопластики. Вперше була показана чутливість АСМ-тестування біосумісності імплантів з організмом реципієнта.

Вперше шляхом порівняння отриманих даних АСМ-тестування імплантів з перебігом післяопераційного періоду у хворих, оперованих з приводу гриж передньої черевної стінки визначені найбільш сумісні імпланти.

За результатами аналізу отриманих даних АСМ-тестування розроблена методика індивідуального вибору пластичного матеріалу при операціях з приводу гриж черевної стінки.

Розроблено та запропоновано алгоритм диференційованого вибору способу герніопластики та індивідуального підбору імплантів при операціях із приводу гриж черевної стінки методом АСМ-тестування.

Вперше було показано, що обрані за результатами АСМ-тестування імпланти дозволили знизити рівень ускладнень у 5,6 рази та підвищити якість життя пацієнтів.

Вперше на основі експериментальних досліджень та клінічних випробувань згідно методичним рекомендаціям «Клінічне застосування обробки поверхні імплантів адаптуючою композицією для поліпшення їх біосумісних властивостей у реконструктивно-відновлювальній хірургії» запропоновано та використано спосіб адаптації імплантів до організму реципієнта з використанням АК.

Теоретичне значення результатів дослідження

З метою оптимізації хірургічного лікування гриж черевної стінки розроблено та впроваджено в клінічну практику спосіб індивідуального тестування сумісності сітчастих імплантатів на сумісність з організмом реципієнта (Деклараційний патент України № 101381, від 10.09.2015) за допомогою атомно-силової мікроскопії, що дозволяє визначати ступінь біосумісності сіток для герніопластики з організмом реципієнта та прогнозувати ризик розвитку ускладнень після герніопластики з використанням зміцнюючої сітки.

Доведено ефективність попередньої обробки імплантата адаптуючою композицією – розчином білків сироватки крові реципієнта – в підвищенні його біосумісності з організмом реципієнта.

Розроблено алгоритм ведення пацієнтів, яким показано операцію з приводу грижі черевної стінки. До алгоритму входить АСМ-тестування імплантатів на сумісність з організмом пацієнта, вибір оптимального імплантата за результатами цього тестування та за відсутності відповідного – обробка адаптуючою композицією або медикаментозний супровід напередодні та після операції.

Впровадження даного алгоритму в практику дозволило значно поліпшити результати лікування таких пацієнтів.

Спосіб адаптації імплантатів до організму реципієнта з використанням адаптуючої композиції та розроблений алгоритм ведення пацієнтів, яким показано герніопластику зі встановленням зміцнюючої сітки, дозволяють значно знизити ризик післяопераційних ускладнень.

Практичне значення результатів дослідження

Розроблено спосіб адаптації імплантатів до організму реципієнта з використанням адаптуючої композиції та алгоритм ведення таких хворих.

Шляхом обробки сітчастого імплантату АК, на основі білків крові сироватки пацієнта, було досягнуто попередження виникнення реакції відторгнення організму на його встановлення, що підтверджується

відсутністю таких негативних проявів, як біль, відчуття стороннього тіла та набряки в місці імплантації.

Порівнюючи ці результати з ризиком виникнення післяопераційних ускладнень при використанні традиційної методики можна зробити висновок, що запропонована методика обробки імплантату АК при герніопластиці дозволила знизити цей ризик (відношення ризиків = 0,18; 95 % Довірчий інтервал = 0,03-1,0).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

В основу роботи покладено досвід лікування 312 хворих з грижами черевної стінки (ЧС), яким було виконано герніопластику з використанням сітчастих імплантатів в умовах ДНУ «Науково-практичний центр клінічної та профілактичної медицини» Державного управління справами: 230 – група порівняння; 82 хворих, які було поділено на 3 групи дослідження. До першої дослідної групи було включено 40 пацієнтів, яким АСМ-тестування сумісності сіток проводили паралельно з виконанням герніопластики. Друга група - 30 пацієнтів, яким встановлювали сітки, обрані на підставі результатів АСМ-тестування. До третьої дослідної групи увійшли 12 пацієнтів, прооперованих із приводу грижі ЧС в період із листопада 2016 р. до лютого 2017 р. Пацієнтам даної групи операцію проводили за розробленою в даній роботі методикою.

В роботі були використані сучасні клінічні, фізичні, імунологічні, морфологічні методи, анкетування пацієнтів із метою виявлення післяопераційного болю з використанням модифікованої візуально-аналогової шкали та больового опитувальника Мак-Гілла та статистичні методи дослідження, які є інформативними та достовірними з точки зору доказової медицини. Достовірність висновків підтверджена адекватною статистичною обробкою отриманих даних та коректною їх інтерпретацією.

Наявність і достовірність первинних матеріалів перевірено на всіх етапах розгляду дисертаційної роботи і підтверджено відповідним

документом. Отримані результати досліджень оброблені з використанням методів математичної статистики.

Впроваджені рекомендації та пропозиції ефективні, використані методи дослідження сучасні та інформативні. Поставлені задачі дослідження вирішені. Наукові положення і висновки дисертації є обґрунтованими та достовірними, базуються на достатньому за обсягом лабораторно-експериментальному та клінічному матеріалах, методично обґрунтовані та витікають з комплексу досліджень, проведених автором і містять нові важливі науково-практичні узагальнення.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт, з них 5 наукових статей, які опубліковані у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 1 статті, що опублікована в іноземному виданні та 5 тезах доповідей, а також доповідях на вітчизняних конференціях. Отримано 1 патент України на корисну модель, опубліковано 1 методичні рекомендації МОЗ України.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

Дисертаційна робота викладена за традиційною схемою на 138 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація містить анотації, список публікацій здобувача, основну частину (вступ, огляд літератури, опис матеріалу та методів, 6 розділів власних спостережень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації), список використаних 207 джерел, з яких 78 кирилицею та 129 латиницею. Роботу ілюстровано 25 таблицями та 25 рисунками.

Вступ написано стисло на 6 сторінках друкованого тексту. Обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, визначено мету та завдання дисертації, висвітлено наукову новизну одержаних результатів та їх практичне і теоретичне значення.

Розділ 1. Огляд літератури. Подано літературний огляд стосовно основних методів герніопластики з використанням зміцнюючих сіток, що застосовуються в сучасній медицині. Проаналізовано проблеми реакції організму на матеріали імплантатів внаслідок перебування їх в організмі, як в експерименті, так і в практичній медицині. Проведено короткий аналіз теорії реакцій живого організму на стороннє тіло.

Розділ 2. Матеріал і методи дослідження. У другому розділі розглянуто основні методи та матеріали, які були використані для вирішення поставлених завдань.

Розділ починається с опису дизайну роботи, принципів формування груп дослідження. Дизайн роботи, обрані критерії оцінки результатів повністю відповідають меті та завданням дослідження. Методи дослідження, залучені автором - сучасні, дозволяють провести всебічне обстеження хворих з грижами черевної стінки.

Розділ 3. Адаптація зміцнюючих сіток для герніопластики до організму реципієнта (експериментальне дослідження). В третьому розділі, автор описує дослідження на експериментальних тваринах. Також описано методику адаптації зміцнюючих сіток для герніопластики до організму реципієнта (кроля).

Розділ 4. Ефективність застосування адаптуючої композиції та можливості атомно-силової мікроскопії у визначенні сумісності сіток для герніопластики з організмом пацієнта. У четвертому розділі описані клінічні дослідження. Пацієнти групи дослідження були поділені на групи: 40 осіб, яким було проведено операцію паралельно з тестуванням, і 30 осіб, яким встановили сітки відповідно до результатів АСМ-тестування. Всього 70 пацієнтів з грижою передньої черевної стінки.

В дослідження входили 12 пацієнтів, прооперованих з приводу грижі черевної стінки в стаціонарі ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС в період листопада 2016 - лютий 2017. Перед операцією у всіх пацієнтів сітки Promesh були оброблені

Адаптуючою композицією (АК) згідно методичним рекомендаціям «Клінічне застосування обробки поверхні імплантатів адаптуючою композицією для поліпшення їх біосумісних властивостей у реконструктивно-відновлювальній хірургії».

Пацієнти з цукровим діабетом в дослідженні участі не приймали. Всі хворі пройшли стандартне доопераційне обстеження з визначенням формули крові, рівня глюкози та СРБ. Обстеження проводили на базі сертифікованих біохімічних лабораторії НВЦ ПКМ ДУС та Інституту кардіології ім. Н.Д. Стражеско НАМН України. Середній вік пацієнтів складав $60,1 \pm 21,5$ років. Наймолодшому було 23 роки, найстаршому - 82 роки. За гендерним складом в дослідженні було: жінок 14 (20 %); чоловіків 56 (80%). Співвідношення маса тіла/зріст пацієнта коливався у межах $- 27,7 \pm 5,3$.

За видами грижі поділялись: Пахові 43 (61%); пупкові 24 (34%); білої лінії живота та післяопераційні 13 (18 %); рецидиви 6 (9%); комбіновані 7 (10%).

Розділ 5. Розробка алгоритму ведення хворих, які потребують герніопластики із застосуванням зміцнюючих сіток. У п'ятому розділі обговорюються результати АСМ тестування зміцнюючих сіток для герніопластики для практики, експериментального дослідження поверхні зміцнюючих сіток для герніопластики за допомогою аутоальбуміну реципієнта. Також автор описує результати застосування Адаптуючої композиції в клініці та клінічні результати тестування за допомогою атомно-силового мікроскопу. Автор пропонує алгоритм ведення пацієнтів, яким показано операцію з приводу грижі черевної стінки, у яку входить АСМ-тестування імплантатів на сумісність з організмом пацієнта, вибір оптимального за його результатами та у відсутності відповідного – обробку Адаптуючою композицією (АК) або медикаментозним супроводом до та після операції.

Розділ 6. Аналіз та обговорення результатів. У шостому розділі узагальнено результати виконаної роботи, а також обговорюються економічні, клінічні, практичні та теоретичні переваги використання результатів дослідження у лікуванні пацієнтів з грижами черевної стінки.

Висновки автора повністю походять з отриманих даних роботи, викладено стисло та чітко у 5 пунктах, висвітлюючи головні завдання, напрямки їх вирішення та оцінюючи отримані результати.

Дисертаційна робота виконана на високому методичному рівні, з використанням адекватних та сучасних діагностичних методик, методів лікування та статистичних методик.

Практичні рекомендації змістовні.

Список літературних джерел достатній.

Зауваження по змісту дисертації

Принципових зауважень по роботі немає. Необхідно звернути увагу на те, що в огляді літератури зустрічаються повтори, мають місце окремі стилістичні та орфографічні неточності. Але вище зазначені зауваження не є суттєвими і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

В процесі аналізу роботи виникли наступні запитання до дисертанта:

1. «Якими розчинами проводили розведення сироватки крові при приготуванні адаптуючої композиції? І для чого це проводилося?».
2. «Які основні відмінності сіток UltraPro від сіток Promesh?».

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційної роботи можуть використовуватись в клінічній практиці при лікуванні гриж черевної стінки, а також у навчальному процесі вищих медичних навчальних закладів.

**Відповідність дисертації встановленим вимогам, які
пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук**

Дисертаційна робота Грищука Ярослава Івановича «Оптимізація хірургічного лікування гриж черевної стінки шляхом вибору адекватного біосумісного імплантату з використанням нанобіосенсорних технологій» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Ничитайла Михайла Юхимовича є завершеною, самостійною науковою працею, яка містить новий напрямок у вирішенні актуального завдання по оптимізації хірургічного лікування гриж черевної стінки шляхом вибору адекватного біосумісного імплантату з використанням нанобіосенсорних технологій. За актуальністю, обсягом досліджень, отриманими результатами, практичною значимістю та новизною дисертаційна робота цілком відповідає вимогам, які пред'являються до кандидатських дисертацій, а її автор Гришук Ярослав Іванович заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри хірургії та проктології

Національної медичної академії післядипломної освіти

імені П. Л. Шупика МОЗ України,

доктор медичних наук, професор



Я.П. Фелештинський

Відгук надійшов до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.08

“03” 12 20 19 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 26.613.08

М.М. Гвоздяк