

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора ЗВО завідувача кафедри хірургії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова Шапринського Володимира Олександровича на дисертаційну роботу Бабія Івана Володимировича «Діагностика та хірургічне лікування стравоходу Барретта в поєднанні з грижею стравохідного отвору діафрагми», подану до разової спеціалізованої вченої ради в ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина», спеціалізація – «Хірургія».

1. Актуальність теми дисертації

Стравохід Барретта (СБ) є важливою медико-соціальною проблемою, оскільки розглядається як передраковий стан із ризиком прогресування від кишкової метаплазії до дисплазії та аденокарциноми стравоходу. Поєднання СБ із грижею стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) погіршує перебіг гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, підтримує патологічний рефлюкс та ускладнює досягнення стійкої ерадикації метапластичного епітелію. Вибір оптимальної послідовності діагностично-лікувальних заходів (високоточна ендоскопічна верифікація, ендоскопічна абляція, патогенетична антирефлюксна корекція) є актуальним завданням сучасної хірургії та ендоскопії. Особливої уваги заслуговує гібридна аргоноплазмова коагуляція (гібридна АПК), яка поєднує підслизовий «ліфтинг» із АПК-абляцією та потенційно зменшує глибину термічного впливу й ризик стриктур.

Тому питання обрання ефективної хірургічної тактики та необхідність і важливість вирішення задачі поліпшення результатів хірургічного лікування пацієнтів із стравоходом Барретта та ГСОД свідчать про актуальність, своєчасність та необхідність теми дисертаційного дослідження. Таких цілеспрямованих досліджень дуже мало. Отже, невирішеність перерахованих

вище питань сприяла проведенню цього дослідження, що і обумовило актуальність вибраної теми.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача. Дисертація Бабія Івана Володимировича є завершеним дослідженням, яке за методологією, обсягом матеріалу, методів дослідження і опрацювання результатів, структурою відповідає сучасним вимогам, що свідчить про належний науковий рівень. Тема, мета і завдання роботи узгоджуються із сучасними напрямками дослідження питань ГСОД і стравоходу Баррета і є важливими з позицій теорії і практики медицини. Робота має суттєве значення для вдосконалення стратегії лікування хворих, що підтверджується глибоким і різнобічним вивченням актуальних аспектів проблеми. Основні результати дослідження опубліковані у 6 статтях, що відображають основний зміст дисертаційної роботи, з них 4 – у виданнях, проіндексованих у Scopus та/або Web of Science Core Collection та віднесені до четвертого квартилю (Q4) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank. Результати дослідження апробовано на багатьох наукових форумах та конференціях, як в Україні, так і за кордоном.

3. Новизна представлених теоретичних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях. Наукова новизна роботи полягає у комплексному вирішенні завдання діагностики та лікування хворих на СБ у поєднанні з ГСОД на підставі поєднання експериментально-морфологічного аналізу термічного впливу та клінічної порівняльної оцінки різних способів АПК, а саме:

- вперше експериментально доведено, що попередній субмукозний ліфтинг у складі гібридної АПК зменшує глибину термічного ушкодження стінки стравоходу на 69–71% порівняно зі стандартною АПК при 60 Вт;

- уточнено морфологічні маркери безпеки режимів АПК (ураження м'язового шару характерне для стандартної АПК 60 Вт та не спостерігається при гібридній АПК за аналогічної потужності);
- показано, що використання ендоскопії високої роздільної здатності у поєднанні з цифровою хромоскопією забезпечує високу точність попередньої стратифікації метаплазії/дисплазії (AUROC 0,887–0,890; 100% підтвердження для HGD);
- обґрунтовано переваги гібридної АПК у клініці: зменшення потреби у повторних сеансах, нижчий біль у першу добу та тенденція до зниження частоти ускладнень;
- розроблено та впроваджено модель підтримки прийняття рішень із застосуванням алгоритмів машинного навчання та визначено ключові предиктори ризику ускладнень.

Результати роботи достатньо висвітлені в опублікованих наукових роботах, які містять детальний опис різних аспектів дослідження.

4.Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. В роботі опрацьовано і проаналізовано достатню кількість сучасних джерел літератури, що дозволило обґрунтувати мету і завдання дисертаційного дослідження. Для їх вирішення використана достатня кількість матеріалу, застосований комплекс клінічних, інструментальних, морфологічних, бактеріологічних, імуноферментних методів, ендоскопічних, а отримані дані проаналізовані за допомогою комплексу адекватних статистичних методів. Отож отримані автором результати, наукові положення, висновки і рекомендації обґрунтовані

правильним підбором матеріалу і методів дослідження, різнобічним математичним аналізом даних, проведеним науковим аналізом.

5.Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Обґрунтований вибір напрямків дослідження, велика кількість матеріалу, комплексний підхід з використанням високоінформативних методів, які відповідають меті і завданням, дозволило отримати різнобічну й адекватну інформацію щодо вивчених явищ, що забезпечує достовірність і репрезентативність отриманих даних. Поставлені завдання дослідження повністю виконані. Всі наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані в дисертації, базуються на матеріалі проведеного аналізу. Це свідчить про високий рівень оволодіння і застосування автором методології наукової діяльності.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Теоретичне значення результатів дослідження полягає в тому, що на основі аналізу і узагальнення отриманих результатів дисертантом виявлено, теоретично обґрунтовано і розроблено загальну стратегію лікування пацієнтів з стравоходом Баррета і СОД. Доповнено наукові дані про основні причини розвитку післяопераційних ускладнень на основі комплексного наукового аналізу, показана роль аргоноплазмової коагуляції.

Практичне значення роботи визначається можливістю впровадження запропонованої автором діагностично-лікувальної тактики ведення пацієнтів із СБ у поєднанні з ГСОД, яка передбачає етапність лікування: перший етап – ендоскопічна абляція (переважно гібридна АПК) з подальшою медикаментозною терапією протягом 6 тижнів та контрольна ендоскопія високої роздільної здатності; другий етап – лапароскопічна фундоплікація

(після підтвердження відсутності рецидиву СБ, стриктури, вираженого рефлюкс-езофагіту LA-C/LA-D та виразки стравоходу).

Застосування гібридної АПК у поєднанні із сучасними візуалізаційними технологіями (ендоскопія високої роздільної здатності, вузькоспектрове зображення) дозволяє досягати повної ерадикації метастатичних змін з мінімальним ризиком ускладнень, низькою частотою побічних ефектів і коротким відновлювальним періодом. Впровадження інтелектуальної системи прогнозування ризиків сприяє персоналізації ведення пацієнтів і оптимізації маршруту лікування.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Насамперед варто зазначити, що робота відрізняється практичною спрямованістю, яка, водночас, ґрунтується на глибокому науковому аналізі. Дисертація досить гарно сприймається, оскільки розділи власних досліджень насичені значною кількістю цифрових даних і фотографій. Це є відображенням високого рівня дослідження. Отже, дисертаційна робота являє собою завершене наукове дослідження, що має виразну прикладну спрямованість, в якому чітко зазначені мета і завдання, вірно обрано методологічні й методичні інструменти їх реалізації, витримана послідовність наукового пошуку з наступним аналізом даних, виявлені закономірності та сформульовані науково-практичні положення, які слід вважати вірогідними і такими, що не викликають сумнівів. Дослідження викладене українською мовою загалом на 172 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисертація ілюстрована 15 таблицями, 32 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 228 посилань.

У вступі автор обґрунтовує актуальність проблеми, зазначає питання, що потребують вирішення, наводить мету, завдання роботи, наукову новизну та інші відомості, що передбачені вимогами.

В першому розділі «Огляд літератури» дисертантом проведено аналіз сучасного стану цілої низки проблем, пов'язаних з діагностикою та лікуванням пацієнтів із патологією стравоходу і СОД. 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 достатню кількість оперативних заходів лікування захворювань стравоходу Баррета у всьому світі немає єдиної лікувальної тактики та основного методу лікування.

На мою думку «Огляд літератури» об'ємний, складається з 6 підрозділів включає загальну інформацію щодо визначення, етіології та діагностики захворювань, 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 дані пацієнтів груп з розподілом за віком, статтю, етіологією захворювання, строками госпіталізації, характером клінічних проявів, тривалістю захворювання. В підрозділах (їх 8) дана вичерпна характеристика всіх лабораторних та інструментальних методів дослідження, методи ендоскопічної діагностики з предсталенням гарних фото. Формування презентативних підгруп пацієнтів та їх достатня кількість в усіх групах дозволили співставляти отримані результати та проводити статистичну обробку матеріалу з отриманням вірогідних результатів.

Третій розділ “Гібридна аргонплазмова коагуляція як вдосконалений метод лікування стравоходу Барретта на прикладі експерименту” викладений на 11 сторінках і структурно складається з двох підрозділів. У даному розділі висвітлені результати експериментальної частини дисертаційного дослідження, яке було спрямоване на обґрунтування вибору оптимального способу АПК та розчинів для субмукозного ліфтингу при виконанні гібридної АПК.

В експерименті використовувались стравоходи великих білих свиней. Було проведено 8 досліджень: класична АПК з потужністю 30 та 60 Вт, гібридна АПК з використанням 0,9% розчину NaCl, 4% розчину желатину, 6% розчину ГЕК при потужності 30 та 60 Вт.

Виконане дослідження показало, що гібридна АПК має вищий рівень безпеки та контрольованіший вплив на тканини в порівнянні зі стандартною методикою. Так, при виконанні гібридної АПК 60 Вт глибина ушкодження була у 3-3,5 раза меншою в порівнянні з класичною АПК 60 Вт, і коливалася в межах приблизно 0,88-0,95 мм залежно від розчину: $948,8 \pm 83,2$ мкм для 0,9% NaCl (95% ДІ: 909,8–987,7), $881,2 \pm 66,4$ мкм для 4% желатину (95% ДІ: 850,2–912,3) та $883,5 \pm 65,1$ мкм для 6% ГЕК (95% ДІ: 853,0–914,0).

Варто зазначити, що завдяки попередньому створенню підслизової «подушки» вдалось зберегти цілісність підслизового та м’язового шарів навіть при збільшенні потужності до 60 Вт, тоді як при стандартній АПК при таких же параметрах відмічалось поширення коагуляції на глибші шари.

Було відмічено, що колоїдні розчини (розчин 4% желатину та розчин 6% ГЕК) завдяки високій в’язкості забезпечували більш тривалий та стабільний ліфтинг із сприятливими прогнозами при виконанні гібридної АПК.

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

Четвертий розділ **“Зіставлення даних оптичної та гістологічної верифікації діагнозу у пацієнтів із метаплазією стравоходу”** складається з 2 підрозділів і викладений на 10 сторінках. У даному розділі висвітлені результати зіставлення даних морфологічної та оптичної верифікації метаплазії стравоходу на прикладі 53 пацієнтів з діагнозом СБ. Для оптичної діагностики використовували ендоскопію високої роздільної здатності (DualFocus) із NBI-режимом та 2% розчин оцтової кислоти. Дисертантом були проведений ROC-аналіз, який показав дуже добру якість діагностичних моделей для ендоскопії високої роздільної здатності в порівнянні із «золотим стандартом» діагностики.

Для групи з кишковою метаплазією без дисплазії AUROC становила 0,887 (95 % ДІ 0,789-0,986; $p < 0,001$). У випадку метаплазії із ДНС AUROC склала 0,890 (95 % ДІ 0,792-0,988; $p < 0,001$). При співставленні оптичного та гістологічного діагнозів у пацієнтів із ДВС ми спостерігали тотожні результати у 100% випадків.

Це вказує на високу діагностичну точність сучасних ендоскопічних технологій та підтверджує можливість попереднього визначення ступеня патологічних змін уже на етапі ендоскопічного огляду, що дозволяє своєчасно визначити індивідуалізовану тактику лікування.

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

П'ятий розділ **“Порівняльна оцінка класичної та гібридної аргоноплазмової коагуляції у пацієнтів із стравоходом Барретта в поєднанні з грижею стравохідного отвору діафрагми”** структурно

складається з 4 підрозділів і викладений на 19 сторінках. У даному розділі висвітлені дані порівняльної оцінки результатів виконання класичної та гібридної методик АПК на прикладі 53 пацієнтів з комбінованою патологією СБ та ГСОД. Хворих було розподілено на 2 групи: до основної включено 25 пацієнтів, яким проводили гібридну АПК; до групи порівняння включено 28 пацієнтів, яким було виконано класичну АПК без попередньої підслизової ін'єкції.

Обов'язковою є етапність лікування даних патологій, а саме 1 етап – ендоскопічна абляція, 2 етап – лапароскопічна фундоплікація та крурорафія.

Гібридна АПК займає дещо більше часу в порівнянні з класичною методикою. Проте у пацієнтів із гібридною АПК була значно менша потреба в повторних операціях (32,0% потребували 2 і > сеансів) порівняно з групою класичної АПК (67,9%). Також було відмічено, що гібридна методика асоціюється з нижчим рівнем больового синдрому в першу добу після операції (середній показник за шкалою ВАШ: $2,2 \pm 0,95$ проти $3,61 \pm 1,49$, $p < 0,001$).

Загальна кількість післяопераційних ускладнень переважала в групі класичної методики (32,1% проти 16,0% у гібридній групі). Стрикттури стравоходу та рецидиви частіше спостерігалися в групі порівняння, хоча різниця не була статистично значущою.

Крім того, з метою оптимізації лікувальної тактики була розроблена та впроваджена інтелектуальна СППР. В основу даної методики покладено підхід, що базується на використанні двох взаємодоповнюючих алгоритмів: Random Forest Classifie і Logistic Regression, які допомагають у прогнозуванні ризику ускладнень та розрахунку коефіцієнтів впливу кожного фактора.

Результати другого етапу хірургічного лікування доводять, що лапароскопічна крурорафія з фундоплікацією є ефективним і відносно безпечним методом патогенетичної корекції ГСОД у пацієнтів зі СБ, який

характеризується коротким стаціонарним перебуванням (у середньому 3–4 доби), низькою частотою інтраопераційних та ранніх післяопераційних ускладнень, суттєвим зниженням залежності від ППП, покращенням ендоскопічної картини, нормалізацією рН-метрії, а також вираженим і стійким підвищенням якості життя.

Загалом розділ також гарно ілюстрований рисунками, фото, побудований методично і коректно. Розділ має велике практичне значення.

В розділі **аналіз та узагальнення** результатів дослідження, який викладений на 10 сторінках автор робить підсумок результатів дослідження, в результаті чого запропоновано чіткі алгоритми діагностики з вибором хірургічної тактики та лікування даної патології.

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

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

8. Зауваження та дискусійні питання.

При детальному ознайомленні з роботою виникло кілька зауважень: Огляд літератури, матеріали та методи дослідження можна було б викласти більш стисло. У дисертаційній роботі зустрічаються поодинокі стилістичні та

орфографічні помилки переважно технічного характеру, невдалі фразеологічні звороти.

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.

Поряд із безсумнівними перевагами та практичною спрямованістю, робота містить положення, що можуть бути предметом дискусії та потребують уточнення під час захисту:

1. Експеримент виконано на моделі *ex vivo*, яка не відтворює кровопостачання та репаративні процеси *in vivo*. Чи враховувались можливі відмінності при перенесенні морфологічних висновків на клінічні умови?

2. У Вашому експерименті глибина термічного ушкодження суттєво відрізнялася між стандартною та гібридною АПК. Які морфологічні “порогові” ознаки ушкодження (залучення підслизового шару/м’язової оболонки, характер некрозу, зона коагуляції) Ви вважаєте критичними з точки зору ризику стриктур, і як ці експериментальні висновки Ви переносите на вибір режимів абляції у клінічній практиці?

Наведені зауваження мають переважно дискусійний характер, не знижують загальної позитивної оцінки дисертації та можуть бути враховані автором у подальшій науковій роботі.

9.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 стравоходом Баррета та ГСОД, 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.

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. Ознак порушень академічної доброчесності не виявлено. Дані, наведені в дисертації, відповідають оприлюдненим протягом проведення дослідження у опублікованих працях і на конференціях.

11. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам та рекомендація

Все вище викладене дозволяє прийти до висновку, що дисертаційна робота Бабія Івана Володимировича - «Діагностика та хірургічне лікування стравоходу Барретта в поєднанні з грижею стравохідного отвору діафрагми» , яка виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора О.С.Тивончука і представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) є завершеним науковим дослідженням, яка містить наукову новизну і має велике практичне значення та сучасні підходи до реалізації актуальної проблеми хірургії - поліпшення результатів лікування пацієнтів із стравоходом Барретта в поєднанні з грижею стравохідного отвору діафрагми із обґрунтуванням переваг гібридної АПК та етапної патогенетичної корекції рефлюкс-асоційованих чинників.

Таким чином, можна зробити висновок, що за своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом проведеного дослідження, обґрунтованістю, достовірністю, глибиною узагальнень, висновків і практичних рекомендацій дисертаційна робота Бабія Івана Володимировича - «Діагностика та хірургічне лікування стравоходу Барретта в поєднанні з грижею стравохідного отвору діафрагми» відповідає вимогам, що ставляться до кваліфікаційних наукових праць на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222

«Медицина» (спеціалізація «Хірургія»), а її автор Бабій Іван Васильович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за зазначеною спеціальністю.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри хірургії №1

з курсом урології

Вінницького національного

медичного університету ім. М.І. Пирогова

док. медичних наук, професор ЗВО

ВОЛОДИМИР ШАПРИНСЬКИЙ