

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Машури Валерія Володимировича

“Непряма реваскуляризація нижніх кінцівок в комплексному лікуванні хронічної артеріальної ішемії у хворих на цукровий діабет”, подану у спеціалізовану вчену раду К 61.051.08 при Державному вищому навчальному закладі “Ужгородський національний університет” МОН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

1. **Актуальність теми дисертаційної роботи.** На сьогодні відсутня єдина точка зору відносно проблеми поєднання цукрового діабету та атеросклерозу. Одні дослідники вважають, що цукровий діабет не просто поєднується із атеросклерозом, а сприяє його розвитку та прискорює його прогресування (Шаповал С.Д., 2015). На думку інших, обидва захворювання розвиваються паралельно і незалежно одне від одного (Венгер І.К., 2010; Губка А.В., 2012). Діабетична макроангіопатія не має специфічних відмінностей від атеросклеротичних змін у хворих без діабету. В той же час мікроангіопатія при цукровому діабеті розвивається значно швидше, ніж при атеросклерозі. Атеросклероз при цукровому діабеті має свої особливості: ранній розвиток і значну поширеність, де діабет, що порушує обмінні процеси, є природною моделлю атеросклерозу (Ермолаєв Е.В., 2007). При цьому функціональний резерв мікроциркуляторного русла в основному залежить від від подовженості оклюзійних пошкоджень артерій нижніх кінцівок та розвитку колатерального русла (Пиптюк О.В., 2010). У хворих із атеросклеротичним ураженням судин нижніх кінцівок на фоні цукрового діабету хронічна артеріальна ішемія обтяжена макро- та мікроангіопатією з переважним дистальним типом ураження. При вказаній ситуації можливе використання непрямих способів реваскуляризації нижніх кінцівок та стимуляція розвитку колатерального кровоплину і неоангіогенезу (Асляєв А.Л., 2016; Криворучко І.А., 2015). Одночасно окремі дослідники висловлюють сумніви у ефективності реваскуляризуючої остеотрепанції та симпатектомії (Мішалов В.Г., 2012; Першаков Д.Р., 2014). Це спонукало дисертанта до пошуку нових способів і їх комбінацій реваскуляризації нижніх кінцівок та розробки комплексного підходу до діагностики периферійної гемодинаміки нижніх кінцівок для визначення чітких показів до виконання непрямих методів реваскуляризації в комплексному лікуванні хворих із атеросклеротичним ураженням артеріального русла на фоні цукрового діабету.

2. **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідницької програми кафедри хірургічних захворювань медичного факультету ДВНЗ “Ужгородський національний університет”

“Пошук “Індексу ризику” прогресії атеросклерозу та можливого розвитку тромбоемболізму у осіб різних вікових категорій” (№ державної реєстрації 0116U007379).

3. Наукова новизна отриманих результатів. Вперше науково обґрунтовано доцільність проведення радіоізотопної ангіографії із введенням радіофармпрепарату в литкові м'язи та внутрішньовенно для оцінки стану мікроциркуляторного русла та вибору способу непрямой реваскуляризації нижніх кінцівок при хронічній артеріальній ішемії у хворих на цукровий діабет.

Вперше встановлено, що венозний гіпертонус при ішемії ПБ стадії знижується із прогресуванням ішемії, а венозний тиск підтримується збільшенням об'єму крові у гомілці в ортостазі на 39 % відносно горизонтального положення у пацієнтів із ПІА стадією ішемії та на 62 % при ПІБ стадії хронічної ішемії.

Вперше науково обґрунтовано вимірювання внутрішньокісткового тиску великогомілкової кістки у хворих на цукровий діабет для визначення показів до її декомпресії.

4. Теоретичне значення результатів дослідження. В науково-дослідній роботі отримано подальше вивчення механізмів розвитку хронічної ішемії встановивши, що венозний гіпертонус при ПБ стадії знижується із прогресуванням ішемії, а венозний тиск підтримується збільшенням об'єму крові у гомілці в ортостазі відносно горизонтального положення у пацієнтів із ПІА та ПІБ стадією хронічної ішемії.

5. Практичне значення одержаних результатів. Впроваджено у клінічну практику комплексне обстеження пацієнтів із цукровим діабетом та дистальними формами ураження судин нижніх кінцівок. Запропонований комплекс обстеження, який включає ультразвукові методи, реовазографію, радіонуклідну ангіографію, вимірювання внутрішньокісткового тиску, об'єктивізує стан гемодинаміки та мікроциркуляторного русла дистальних відділів нижньої кінцівки, що дозволяє визначити показання до виконання непрямих методів реваскуляризації.

Розроблено пристрій для вимірювання внутрішньокісткового тиску з можливістю одночасного виконання реваскуляризаційної остеотрепанції (деклараційний патент України № 117938 від 10.07.2017 р., Бюл. № 13).

6. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна.

Дисертаційна робота викладена на 171 сторінках машинописного тексту. Складається із анотації, вступу, огляду літератури, характеристики хворих та клінічних методів обстеження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Робота ілюстрована 39 рисунками (26 фотографії, 2 діаграми, 11 графіки), 23 таблицею.

Розділ 1. “Сучасний стан проблеми хронічної артеріальної недостатності нижніх кінцівок та способи хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет (огляд літератури). Представлено епідеміологія, причини виникнення, класифікація хронічної артеріальної недостатності нижніх кінцівок на фоні цукрового діабету. Викладено сучасні погляди на лікування хронічної артеріальної ішемії на фоні цукрового діабету.

Розділ 2 “Загальна характеристика хворих та клінічних методів обстеження.” Клінічний матеріал охоплює 124 хворих, що знаходились на лікуванні з приводу хронічної артеріальної недостатності на фоні дистальних оклюзійно-стенотичних уражень судин нижніх кінцівок при облітеруючому атеросклерозі та цукровому діабеті. В залежності від наявності цукрового діабету усіх хворих поділено на дві групи: I група – 69 хворих із хронічною артеріальною недостатністю на фоні цукрового діабету, II група – 55 хворих із хронічною недостатністю на фоні атеросклерозу.

У всіх хворих діагностовано оклюзійно-стенотичне ураження дистального судинного русла нижніх кінцівок ПБ, ША та ПБ стадіями хронічної артеріальної ішемії за модифіковано. Клінічною класифікацією R. Fontaine (1954), доповненою II Європейським консенсусом із критичної ішемії нижніх кінцівок (1991). Серед хворих першої групи ЦД I типу виявлено у 11 осіб, а у 58 пацієнтів мав місце ЦД II типу. Середній вік пацієнтів був в межах $54,6 \pm 5,8$ років. Серед пацієнтів I групи 55,1 % звернулися за медичною допомогою після появи скарг на переміжну кульгавість протягом 2 – 5 місяців. Пацієнти II групи у 30,9 % спостережень зверталися до судинного хірурга після року від початку появи скарг на переміжну кульгавість.

Передопераційна діагностична програма включала: реовазографію, ультразвукову доплерографію та дуплексне сканування, рентгеноконтрастна ангіографія судин нижніх кінцівок, радіонуклідна ангіографія судин нижніх кінцівок, внутрішньо кісткова манометрія (патент України на корисну модель № 117938). Застосовували методи оцінки та аналізу результатів лікування.

Розділ 3. “Гемодинаміка та стан мікроциркуляції нижніх кінцівок у хворих з хронічною ішемією нижніх кінцівок та цукровим діабетом.” В I групі у хворих із атеросклерозом та ЦД скарги на біль у нижніх кінцівках у стані спокою виявлено у 55 хворих, а при ходьбі у 14 хворих. У кожного з них відзначались від однієї до кількох невропатичних скарг: мерзлякуватість у 34 пацієнтів, відчуття оніміння – у 28, судоми м’язів – у 32. У 8 хворих відзначали тільки невропатичні скарги, оклюзійно-стенотичне ураження було виявлено тільки під час обстеження. У II групі невропатичні скарги відсутні, скарги на біль у стані спокою спостерігали у 43 осіб, при ходьбі до 50 м – у 12 хворих.

За наявності оклюзії підколінної артерії, прохідності однієї з артерій гомілки на невеликому проміжку або повної оклюзії всіх артерій гомілки доцільним є вивчення стану

глибокої артерії стегна. При стенозі більше 50 % стовбура глибокої артерії стегна спостерігається двофазний спектр зі зростанням швидкості кровоплину в місці стенозу при зниженні лінійної швидкості кровоплину і підвищенні індексів периферійного опору в проксимальному відділі. Ультразвуковими критеріями до виконання профундопластики вважали: наявність об'ємного кровоплину по глибокій артерії стегна не нижче 150 мл/хв. за даними ультразвукової флоуметрії, можливість усунення стенозу в її проксимальній третині, зниженні об'ємної швидкості кровоплину при ультразвуковому обстеженні по підколінній артерії при компресії глибокої артерії стегна більше, ніж на 70 %.

Важливе значення в прогнозуванні ефективності непрямой реваскуляризації має збереження прохідності артерій стопи, яка за допомогою ангіографії виявлена лише у 33,9 % хворих.

У 12,9 % хворих виявлено підвищення реографічного індексу (РІ) після прийому нітрогліцерину. У 7 пацієнтів I групи та у 9 хворих II групи виявлено позитивну пробу з нітрогліцерином, що складало 10,1 % і 16,4 % хворих відповідно. Враховуючи відсутню або вкрай низьку динаміку реографічного індексу після введення нітрогліцерину за наявності діабетичної ангіопатії ставиться під сумнів використання вказаної методики у пацієнтів I групи. У пацієнтів II групи показник РІ на ураженій кінцівці збільшується після прийому нітрогліцерину при ІБ стадії на 30 % та 26 % при ІІА стадії. При стадії ІІБ позитивна динаміка РІ не спостерігалась. На контрлатеральній кінцівці відзначено підвищення показника РІ після прийому нітрогліцерину, проте величина цього підвищення має тенденцію до зменшення відповідно до стадії хронічної артеріальної ішемії.

Оцінюючи підвищення РСТ в ураженій кінцівці в ортостазі, слід відзначити поступове збільшення ступеня цього підвищення у горизонтальному положенні у міру прогресування ішемії, відповідно, в 2 - 2,4 – 3,7 рази у I групі та у 1,9 – 2,2 – 2,9 рази у II групі по відношенню до вертикального положення. Таке значне збільшення при критичній ішемії РСТ в ураженій кінцівці у лежачому положенні пацієнта неможливо пояснити ні підвищенням судинного тону, ні гідростатичним тиском, які є у значно редукованому судинному руслі. Найвірогідніше, розвиток наведеного вище феномену в значній мірі обумовлений екстравазальною компресією судинного русла тканинами, які знаходяться в умовах ішемічного набряку, який може відігравати певну компресійну роль, підтримуючи внутрішньо судинний тиск в ортостазі та в цілому.

В ураженій кінцівці спостерігається збільшення ОШК у дистальному відділі гомілки в стадії ІБ у обох групах пацієнтів у 2 – 3 рази (5,8 та 8,8 мл/сек) вище норми ($2,8 \pm 0,2$ мл/с). Це обумовлено підвищеним опором току крові на рівні мікроциркуляторного русла. Відмічено значне зниження ОШК у дистальному відділі гомілки при критичній ішемії (в I групі – 1,4 мл/сек, в II групі 1,8 мл/сек), що в 1,5 раз нижче норми. Якщо зниження ОШК із

прогресуванням ішемії нижніх кінцівок очевидне, то його підвищення у проксимальній частині гомілки при критичній ішемії у понад 5 разів (14,7 та 14,3 мл/с у пацієнтів I та II групи відповідно) може мати компенсаторний характер та спрямоване на збільшення притоку крові у дистальні відділи нижньої кінцівки.

У всіх спостереженнях відзначено підвищення постоклюзійного венозного тиску (ПОВТ), яке достовірно відрізняється від норми. Одночасно спостерігається тенденція до відносного зниження його величин при прогресуванні артеріальної недостатності.

У хворих із облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок спостерігаються виражені зміни венозного кровоплину, які посилюються у міру підвищення стадії артеріальної недостатності ураженої кінцівки. На початку вони характеризуються венозним гіпертонусом, який поступово знижується і венозний тиск підтримується збільшенням об'єму крові у венозному руслі (гіперволемія). Це підтверджено радіонуклідним методом дослідження, при якому встановлено збільшення об'єму крові в гомілці в ортостазі в середньому на 39 % по відношенню до горизонтального положення у пацієнтів ІБ та ІІА стадій і на 62 % при критичній ішемії (при нормі у $35,3 \pm 1,8$ %).

Критична ішемія (ІІБ стадія) характеризується різким зниженням венозного тону (вазоплегія), підвищенням венозного тиску як у горизонтальному положенні, так і при переході в ортостаз, підвищенням об'єму крові в дистальних відділах ураженої кінцівки (венозна гіперволемія). Підвищення венозного тиску має певний позитивний характер, сприяє збільшенню внутрішньо судинного тиску (венозного), створюючи тим самим сприятливі умови для функціонування мікроциркуляторного русла. Патофізіологічний зміст збільшення об'єму венозної крові – утримання венозної гіпертензії не тільки за рахунок венозного тону, але і гіперволемії. Певний патофізіологічний зміст набряк стопи та гомілки при ІІБ стадії ішемії, який можна розцінювати як екстравазальну компресію, що дозволяє утримувати венозний тиск в ділянці ішемії.

Час надходження радіонукліду в уражену кінцівку, відображаючи лінійну швидкість кровоплину при прогресуванні артеріальної недостатності, має тенденцію до поступового збільшення. При цьому різниця між надходженням РФП у проксимальні та дистальні відділи гомілки у пацієнтів I групи при ІБ стадії становила 1,8 с, при ІІА і ІІБ стадіях – 2,7 – 7,7 с, у пацієнтів II групи – 0,5-1,8-2 с, відповідно., що свідчить про більш виражене ураження дистального судинного русла у пацієнтів I групи.

В ураженій кінцівці в стадії ІБ виведення радіонукліду із м'язової тканини сповільнено (в I групі – $18,5 \pm 1,8$ хв, II групі $17,3 \pm 2,6$ хв при нормі $11,0 \pm 1,0$ хв). Однак, при більш важких стадіях ішемії відбувається парадоксальне пришвидшене виведення РФП – до $15,3 \pm 1,2$ хв та $12,2 \pm 1,9$ хв при ІІА стадії, при ІІБ стадії у I групі $9,4 \pm 1,1$ хв та $8,6 \pm 0,8$ хв у II групі. Вказану закономірність можна пояснити патофізіологічними

феноменами: артеріовенулярним скидом крові, коли замість повільного кровоплину по капілярах все більшу роль починає відігравати значно швидший тік крові по мікрошунтах, що має місце при ІІА стадії. При ІІБ стадії додається підвищена судинна проникливість із наростаючим набряком гомілки.

При оклюзійному ураженні артерій нижніх кінцівок на фоні цукрового діабету (І група) спостерігається підвищення ВКТ з прогресуванням артеріальної недостатності та, на відміну від ІІ групи, при ІІБ стадії ВКТ залишається високим, що є показанням до виконання декомпресуючої операції.

Розділ 4. “Непрямі методи реваскуляризації нижніх кінцівок в комплексному лікуванні хронічної артеріальної недостатності”. Показами до виконання непрямих способів реваскуляризації при ішемії нижніх кінцівок є: збільшення ОК понад двох разів в дистальних відділах гомілки при ІІБ стадії за даними внутрішньовенної радіоізотопної ангіографії; сповільнення часу ($T_{1/2}$) виведення ^{99m}Tc в гомілці при ІІБ стадії ішемії $> 40\%$; Градієнт РСТ у горизонтальному та вертикальному положенні пацієнтів в підколінній артерії більше 2; збільшення постоклюзійного тиску (ПОВТ) більше як у 2 рази; зниження спонтанного венозного кровоплину більше 40% ; підвищення внутрішньокісткового тиску (ВКТ) більше мм вод.ст.

Показаннями для виконання операції РОТ є наявність колатерального кровоплину на гомілці та прохідність артерій стопи за даними рентгеноконтрастної ангіографії. У разі відсутності кровоплину по артеріях стопи РОТ ефективна за умови гіперперфузії стопи або при гіпоперфузії стопи за умови позитивної проби з фізичним навантаженням за даними радіонуклідної ангіографії.

Поперекова симпатектомія показана при збереженні колатерального кровообігу на гомілці, візуалізації артерій стопи та позитивній пробі з нітрогліцерином під час реовазографії.

Показаннями для проведення профундопластики є локальні оклюзійно-стенотичні ураження проксиманої частини ГАС при збереженні колатеральної циркуляції підколінно-гомілкового сегмента.

Розділ 5.”Безпосередні та віддалені результати комплексного лікування хронічної артеріальної недостатності у хворих з цукровим діабетом.” Безпосередні добрі результати отримані у 10 хворих І групи та у 13 хворих ІІ групи. Задовільні результати у вигляді повного або значущого для хворого зниження больового синдрому в ураженій кінцівці отримано у 52 хворих І групи та 48 хворих ІІ групи.

У І групі хворих кращий клінічний ефект від оперативного лікування отримано у хворих І-В групи (РОТ із профундопластикою), що становив $67,7\%$ задовільних результатів . Дещо гірші показники отримано у хворих, яким виконана ізольована операція РОТ (І-А

група) – 55,6 % та ROT у поєднанні із симпатектомією – 57,1 %. Найкращий клінічний ефект у II групі відзначено у 72,4 % хворих, яким було виконано ROT у поєднанні із профундопластиком. Дещо гірші результати у II-A та II-C групі, становили 64,7 % та 66,7 %, відповідно.

Зберегти кінцівку при використанні (I-A група) ізольованої ROT протягом 3 років вдалося у 33,3 % спостережень. Протягом 3 років при застосуванні ROT в поєднанні із профундопластиком (I-B група) збережено нижню кінцівку у 62,9 % хворих. В I-C групі (ROT в поєднанні із симпатектомією) кінцівку збережено протягом 3 років у 28,6 % хворих.

Зберегти нижню кінцівку протягом 3 років в II-A групі вдалося у 29,4 % хворих, в II-B групі – у 65,5 % спостережень і в II-C групі – у 33,3 % хворих.

Розділ 6. “Аналіз та обговорення отриманих результатів”. Підвищення судинного тонусу в ураженій кінцівці для підтримання периферійного тиску, розвиток мікрошунтування, підвищення регіонарного венозного тиску, спрямованого на створення більш сприятливого транскапілярного обміну на фоні артеріовенулярного шунтування з наступним зниженням судинного тонусу та збільшення венозного застою, призводить до паралічу артеріальних та венозних судин. Наступне мікрошунтування крові викликає зниження периферійного тиску та погіршення мікроциркуляції, характерної для декомпенсації периферійного кровоплину. Вивчення вказаних розладів периферійної гемодинаміки дозволяє застосувати адекватну лікувальну тактику.

Висновки дисертаційної роботи є логічним завершенням кожного із сформульованих завдань дослідження, обґрунтовані і свідчать про досягнення мети наукової роботи.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 19 наукових праць, з них 16 статей, в тому числі 14 статей у наукових виданнях ДАК МОН України, дві у виданнях, які входять до науково-метричних баз, двоє тез у матеріалах наукових конференцій та один деклараційний патент України на корисну модель.

Зміст автореферату повністю відповідає матеріалам дисертаційної роботи.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення. Матеріал дисертаційної роботи викладено логічно та послідовно. Дисертація та автореферат стосовно їх змісту і оформлення відповідають сучасним вимогам щодо докторських дисертацій.

Принципових зауважень щодо дисертації та автореферату немає.

Під час рецензування роботи виникли такі запитання:

Питання до здобувача: Яка причина лежить у найбільш частому незадовільному результаті непрямой реваскуляризації нижніх кінцівок при хронічній ішемії методом ROT у поєднанні із симпатектомією?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Результати дослідження дисертаційної роботи, практичні рекомендації доцільно впровадити у роботу судинних відділень.

10. Висновок. Дисертаційна робота Мащури Валерія Володимировича "Непряма реваскуляризація нижніх кінцівок в комплексному лікуванні хронічної артеріальної ішемії у хворих на цукровий діабет" є закінченою науковою працею, в якій отримано нові науково обгрунтовані результати, що стосуються дослідження периферійної гемодинаміки та мікроциркуляторного русла нижніх кінцівок при хронічній артеріальній ішемії у хворих на цукровий діабет та розпрацювання показань до застосування методів непрямой реваскуляризації нижніх кінцівок. Новизна дисертаційної роботи має важливе значення як для теоретичного, так для практичного обгрунтування хірургічної тактики щодо лікування хронічної артеріальної ішемії у хворих на цукровий діабет. Дисертація відповідає п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", що ставляться до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидати медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор

завідувач кафедри хірургії № 2

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний

університет імені І.Я.Горбачевського" МОЗ України



Венгер І.К.

*Відсутній офіційний опонент
наробив у смч. разу 24.01.2018р.
Т.В.О. Венгер секретар
з.мед.н., професор*