

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора **Прасола Віталія Олександровича**, завідувача відділення гострих захворювань судин ДУ «Інститут загальної і невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», заслуженого лікаря України, професора кафедри хірургії №1 Харківського медичного університету МОЗ України

на дисертаційну роботу **Горленка Федора Вікторовича** «ПОЄДНАННЯ ПРЯМИХ ТА НЕПРЯМИХ МЕТОДІВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК», поданої до спеціалізованої Вченої ради Д 61.051.08 при ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03–хірургія

1. Актуальність теми виконаної роботи і її зв'язок з планами відповідних галузей науки і народного господарства

Дисертаційна робота присвячена актуальній науково-практичній проблемі в медицині - підвищенню ефективності лікування хворих шляхом використання прямих та непрямих способів реvascularизації та їх поєднання при хронічній та хронічно-критичній ішемії нижніх кінцівок. В ангіології запропоновано безліч способів хірургічного лікування при важких формах ішемії, але уніфікованої тактики для лікування хворих з ХІНК досі не визначено, кожен з підходів має певні недоліки і обмеження. За даними наукової літератури на часі є потреба у розробці методів для підвищення ефективності лікування хворих з облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок шляхом створення діагностичного алгоритму та наступної адекватної тактики хірургічного втручання з урахуванням патогенетичних особливостей генезу розвитку атеросклеротичного процесу.

Представлена дисертаційна робота є узагальненням наукової програми кафедри хірургічних хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» із держбюджетної тематики «Методи прямої та непрямой профілактики тромбоемболії легеневої артерії» ДБ 852, ДР - 0115U001104 (дисертант був виконавцем окремих фрагментів програми).

Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України від 20.09.2018 р. (протокол № 8).

Актуальність теми, мета, предмет та завдання дослідження дисертантом чітко сформульовані, для обробки отриманих результатів використані сучасні методи математичного аналізу даних та моделювання.

2. Новизна і ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертації

Дисертантом було встановлено, що у обстежених пацієнтів з атеросклерозом судин нижніх кінцівок виявили позитивний маркер розвитку атеросклерозу у вигляді помірної та легкої гіпергомоцистеїнемії.

Значення рівня десквамованих ендотеліоцитів плазми крові у обстежуваних хворих перевищувала референтні величини у 2 рази, незалежно від ступеня ішемії нижніх кінцівок, що підтверджувало наявність у досліджуваних ендотеліальної дисфункції. Важливий той факт, що після успішної реваскуляризуючої операції ендотеліальна дисфункція знижувалася в 1,6 рази. При морфометричному дослідженні пласту клітин ендотеліоцитів до лікування спостерігався виражений поліморфізм та проліферація, візуалізація нуклеол, грубозернистий хроматин, ядро займало майже всю цитоплазму, що визначально ідентифікує наявність ендотеліальної дисфункції. Після лікування спостерігалася відмінна картина з наявністю клітин з овоїдними та видовженими ядрами, більш розвинутою цитоплазмою, нуклеоли, візуалізувалися мінімально, ніжний хроматин. Переважання процесів регенерації над виявленням апоптозних ендотеліоцитів у інтимі судин та кількості десквамованих ендотеліоцитів свідчить про раціональний вибір хірургічного втручання. Отримані результати підтверджують зниження ступеню ураження судин, позитивний динамічний ангиогенез та ефективність проведеної терапії.

Доповнено, що визначальними гемодинамічними факторами стенозу є колатеральна перебудова артеріальної дистальної гемодинаміки, де при стенозі магістральних артерій більше 50-60% виникає перфузійний дефіцит. Доведено, що підвищення внутрішньокісткового тиску >44 мм.вод.ст. можна вважати індикацією до реваскуляризуючої остеотрепанції незалежно від ступеня ішемії.

Застосування ультразвукового дослідження з контрастним підсиленням інформує, що при наявності атеросклеротичної бляшки, яка викликає стеноз судини, профіль швидкості перед ділянкою стенозу має ущільнений характер, а безпосередньо за ділянкою звуження за рахунок розподілу плинину на дві частини – високошвидкісну центральну (ламінарну) та низькошвидкісну пристінкову (турбулентну) – профіль швидкості набуває витягнутої форми.

Проведено експериментальне дослідження планіметрії ГАС на кадаверному матеріалі встановлено, що діаметр останньої на рівні витоку гирла глибокої артерії стегна становив $0,7565 \pm 0,0460$ см, на початку Гунтерового каналу - $0,5395 \pm 0,1163$ см, кількість латеральних пронизних артерій протягом 17 см її довжини становила $3,9 \pm 0,7$, медіальних пронизних артерій - $2,2 \pm 0,4$. Також встановлено варіанти ангиоархітекtonіки ГАС, при яких в 50% спостережень гирло ГАС розташовується по латеральній поверхні, в 25% спостережень - по задньо-латеральній поверхні, в 15% - по задній поверхні і в 10% - по задньо-медіальній поверхні ЗАС.

Обґрунтовано тактичні складові планування виду реконструкції при оклюзійно-стенотичному ураженні артерій стегново-підколінно-гомількового сегменту з домінуючою роллю оцінки кровоплину по колатеральним гілкам і стану артерій гомілки. Оклюзія створює перешкоду для адекватного притоку до дистальних відділів кінцівки і є причиною незадовільних результатів, тому при ГСПІ $>0,37$ не показана профундопластика. Для визначення переваги значення показника ГСПІ над фактором виду операції для післяопераційного прогнозу тривалості збереження кінцівки, проведено

порівняння регресійних моделей Кокса, що містять зазначені коваріати. Використання критерію співвідношення правдоподібності призводить до значення статистики $\chi^2 = 77,0$ із $p < 2,2 \times 10^{-16}$. Показник ГСПІ має значні переваги перед простим використанням виду операції. Для порівняння точності моделей наводимо наступне: коефіцієнт детермінації моделі Кокса з фактором виду хвороби становить $R^2 = 0,1$, тоді як у разі моделі Кокса з фактором ГСПІ $R^2 = 0,56$. Таким чином, відмінності в ГСПІ здатні пояснити більше половини дисперсії в тривалості збереження кінцівки, тоді як облік різних видів операції може пояснити лише 10% дисперсії. Можна сказати, що точність при використанні ГСПІ більш ніж в 5 разів вище, ніж при використанні фактора виду операції. Для відбору пацієнтів для непрямих методів реваскуляризації необхідно керуватися значенням ГСПІ, що характеризує ступінь розвитку колатеральної системи глибокої артерії стегна. В результаті проведеного дослідження виявлено, що при значеннях індексу $\leq 0,36$ 5-річне збереження кінцівки при профундопластиці в поєднанні з РОТ досягає 62%, а при значенні індексу $\leq 0,36$ - 74,2% збереження кінцівки. ГСПІ є точним і надійним предиктором тривалості збереження кінцівки після непрямой реваскуляризації нижніх кінцівок при оклюзійно-стенотичних уражень стегново-підколінно-гомількового сегмента. При значенні ГСПІ $< 0,36$ ймовірність збереження оперованої кінцівки протягом 5 років спостерігається в 62% випадків.

Проведено порівняльний аналіз результатів прямих та непрямих способів лікування в корекції кровопостачання нижніх кінцівок в залежності від геометрії анастомозу, довжини пластики глибокої артерії стегна, результатів профундопластики в залежності від вибору пластичного матеріалу та від значення ГСПІ.

Встановлено, що частота повторних операцій у пацієнтів з стегново-підколінно-гомільковим атеросклеротичним ураженням з геометрією дистального анастомозу «кінець в бік» становила 38,7%, а при способі «кінець в кінець» - 42,7%.

За даними логістичної регресії встановлено, що ризик ампутації при геометрії анастомозу «кінець в бік» складає 33,3% проти анастомозів «кінець в кінець» - 59,9%.

2. Теоретичне значення одержаних результатів

Полягає у доповненні та оптимізації теоретичних засад показів та методик обстеження застосування хірургічних втручань при лікуванні хворих з облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок шляхом використання прямих та непрямих способів реваскуляризації та їх поєднання з включенням у кровопотік глибокої артерії стегна при хронічній та хронічно-критичній ішемії нижніх кінцівок, зокрема щодо визначення анатомічних особливостей архітекτονіки ГАС, критеріїв планування та тактики оперативного втручання, вибору пластичного матеріалу, геометрії реваскуляризаційних кондуїтів, моделювання проспективного дизайну оперативного процесу з метою пролонгування часової експозиції збереження кінцівки та підвищення якості життя пацієнта

3. Практичне значення одержаних результатів

Впроваджено у клінічну практику комплексне обстеження пацієнтів з атеросклеротичним ураженням аорти та судин нижніх кінцівок. Вперше проведено порівняльний аналіз результатів прямих та непрямих способів лікування в корекції кровопостачання нижніх кінцівок залежно від геометрії анастомозу, довжини пластики глибокої артерії стегна, результатів профундопластики залежно від вибору пластичного матеріалу та від значення глибокостегново-підколінного індексу. Запропонований алгоритм обстеження (ультразвукові методи, реовазографія, рентгенконтрастна та радіонуклідна ангіографія, МСКТ-ангіографія, вимірювання внутрішньокісткового тиску та ГСП), який дозволяє правильно визначити показання до виконання прямих та непрямих методів реваскуляризації при хронічній ішемії нижніх кінцівок.

Запропонований алгоритм вибору хірургічної тактики, що розпочинається з ультразвукової діагностики, при якій збільшення пікової систолічної та об'ємної швидкості більш, ніж до 55%, є показом до виконання рентгенконтрастної ангіографії. Згідно з даними ангіографії, при оклюзійно-стенотичних ураженнях поверхневої артерії стегна і прохідних артеріях гомілки, оклюзії однієї-двох артерій показані: пряма артеріальна реконструкція або пряма артеріальна реконструкція в комбінації з непрямыми способами реваскуляризації.

При оклюзійно-стенотичному ураженні всіх артерій гомілки з оклюзійно-стенотичним ураженням поверхневої артерії стегна, прохідною підколінною артерією, з дифузним ураженням стегново-підколінного сегменту, з або без збереження прохідності однієї з артерій гомілки виконується радіоізотопна артеріографія, де накопичення радіофармпрепарату на гомілці $>20\%$ під час фізичного навантаження є свідченням на користь виконання непрямих способів реваскуляризації, $<20\%$ - на користь ампутації. Вихідні значення ГСП $\geq 0,37$ вказують на поганий прогноз лікування.

Незалежно від ступеню ішемії нижніх кінцівок за відсутності показів до прямих способів реконструкції показами до непрямих способів реконструкції є такі показники:

- Збільшення ОШК понад два рази в дистальних відділах гомілки при ІІБ ступені за даними внутрішньовенної радіоізотопної ангіографії.
- Сповільнення часу ($T_{1/2}$) виведення ^{99m}Tc в гомілці при ІІБ ступені ішемії $>40\%$.
- Градієнт РСТ у горизонтальному та вертикальному положенні пацієнта в підколінній артерії >2 .
- Збільшення постоклюзійного венозного тиску >2 разів.
- Зниження спонтанного венозного кровоплину $>40\%$.
- Підвищення внутрішньокісткового тиску >44 мм. вод. ст.

Ультразвуковими критеріями для здійснення ізольованої профундопластики є: оклюзія ПАС; дифузне оклюзійно-стенотичне ураження підколінної артерії та артерій гомілки; наявність локальної оклюзії гирла або стенозу ГАС із збільшенням ПСШ в місці стенозу >200 см/с, ГСП $<0,36$,

ІКПТ<0,45, прохідність дистальних відділів ГАС (діаметр не менше 4 мм) з колатеральними зв'язками з підколінною артерією та артеріями гомілки.

Для вимірювання внутрішньокісткового тиску великогомілкової кістки з можливістю одночасного виконання реваскуляризаційної остеотрєпанакції запропонований пристрій (деклараційний патент України №117938 від 10.07.2017 р.).

Для вивчення кореляції тривалості збереження кінцівки від величини ГСПШ здійснювали побудову моделі Кокса, яка виражає функцію ризику таким чином: $h(t) = h_0(t) \times \exp(\beta x)$, де $h(t)$ – функція ризику, $h_0(t)$ – функція базового ризику, x – значення коваріати, β – регресійний коефіцієнт, експонента якого є співвідношенням ризиків при зміні значення коваріати на одиницю. При зростанні ГСПШ з 0,3 до 0,4 загроза втрати кінцівки підвищується у 4,86 разів (деклараційний патент України № 132937 від 25.03.2019 р.).

Отримані результати є новими і вносять значний вклад у вирішення проблеми хірургічного лікування пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом аорти та судин нижніх кінцівок.

4. Оцінка структури дисертації, мови та стилю викладення

Дисертантом сформульована мета роботи – підвищити ефективність лікування хворих з облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок шляхом використання прямих та непрямих способів реваскуляризації та їх поєднання з включенням у кровопотік глибокої артерії стегна при хронічній та хронічно-критичній ішемії нижніх кінцівок. Для реалізації поставленої мети визначено 9 завдань, які повністю її розкривають. Дисертаційна робота Горленко Федора Вікторовича побудована за загальноприйнятим планом для клінічних робіт планом і викладена на 453 сторінках машинописного тексту, проілюстрована 54 таблицями, 141 рисунком та 9 формулами. Дисертація починається анотаціями на українській і англійській мовах у яких стисло у доступній формі представлено здобуті результати дослідження та складається зі вступу, 9 розділів, висновків і списку використаних джерел. Бібліографічний показник містить 375 літературних джерела, у тому числі 150 кирилицею, 225 латиницею. Загальний обсяг дисертації 453 сторінок машинописного тексту з яких 365 сторінок – основний обсяг.

У вступі обґрунтовано та розкрито актуальність теми дослідження та показано зв'язок з науковими програмами, темами і планами, представлено мету, об'єкт та предмет дослідження, наукові бази, методи наукового дослідження. Представлено наукову новизну, теоретичне та практичне значення, наведено інформацію про впровадження результатів дослідження, відображено особистий внесок автора у виконання роботи, представлено інформацію щодо апробації та публікації результатів дослідження.

В першому розділі «Методи хірургічної корекції хронічної ішемії при облітеруючому атеросклерозі аорти та судин нижніх кінцівок» подано системний огляд наукової літератури згідно теми дисертаційної роботи, які засвідчили наявність значного обсягу невирішених питань щодо організації оперативних втручань при атеросклеротичному ураженні судин нижніх

кінцівок, відсутність комплексного підходу до показів та тактичних моментів. Використання комплексу клініко-інструментальних методів обстеження дає змогу ретельно обстежити пацієнтів з дистальною формою оклюзії та обґрунтувати показання до проведення реваскуляризації при оклюзійно-стенотичних ураженнях стегново-підколінно-гомількового сегмента. Єдиної тактики для лікування хворих з КІНК досі не визначено, кожен з підходів має певні недоліки і обмеження. Так, загально визнано, що найбільш ефективним способом реконструкції є пряма реваскуляризація кінцівки. При цьому, в клінічній практиці особливі труднощі викликає хірургічне лікування при ураженнях стегново-підколінно-гомількового сегменту, основними способами корекції яких є стегново-підколінне і стегново-гомількове шунтування. Водночас, виконання таких втручань супроводжується низкою проблем щодо їх безпеки для хворих, які, як правило, мають численні супутні захворювання, що збільшують післяопераційні ризики, а також погіршують віддалені результати. У будь-якому випадку, кращий варіант лікування має бути ефективним, малоінвазивним, безпечним, простим і доступним для виконання.

За даними проведеного аналізу було визначено проблеми хірургічного втручання у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням судин нижніх кінцівок: дослідити національний та світовий досвід вирішення аналогічних проблем, встановити шляхи вирішення на сучасному етапі розвитку системи охорони здоров'я, а також розробити план дослідження, інформаційний пошук, обсяг методів дослідження, що і стало основою дисертаційної роботи.

Зауважень до 1 розділу немає.

В другому розділі «Матеріали і методи» наведено повний і вичерпний перелік методів та матеріалів дослідження, який було обрано для комплексного вирішення мети дослідження згідно поставлених задач. Обґрунтований та збалансований розроблений дизайн дослідження дав змогу повноцінно та в належному обсязі описати об'єкт дослідження. Містить 4 підрозділи, викладений на 41 сторінці. Клінічне дослідження включало 1098 хворих первинно прооперованих з приводу облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок. Дисертант наводить детальну характеристику контингенту хворих, обґрунтовує поділ на 3 групи в залежності від локалізації патологічного процесу

I група – пацієнти, з локалізацією процесу у аорто-стегновому сегменті операції прямої реваскуляризації: 263 пацієнти (24,0%).

II група – пацієнти, з локалізацією процесу у стегново-підколінному сегменті 748 пацієнтів (68,1%):

2.1. операції прямої реваскуляризації – у 586 (78,3%);

2.2. операції непрямой реваскуляризації – у 162 (21,7%);

III група – пацієнти, з локалізацією процесу у підколінно-гомільковому сегменті 87 пацієнтів (7,9%):

3.1 операції прямої реваскуляризації – у 44 (50,6%);

3.2 операції непрямой реваскуляризації – у 43 (49,4%).

Пацієнти з ураженням аорто-клубового сегменту мали дещо молодший вік, зокрема різниця між середнім віком груп з аорто-клубовою та стегново-підколінною локалізаціями атеросклерозу склала 3,3 роки, 95% ДІ = [1,9;

4,8], $p < 0,00001$ (критерій Тьюкі після дисперсійного аналізу). Ішемія нижніх кінцівок перед оперативним втручанням II ступеня була у 7,7% пацієнтів, III-A ступеня – у 34,1 % пацієнтів, III-B ступеня - 38,4% та IV ступеня – у 19,8% хворих. Найбільш багаточисленною групою дослідження були пацієнти з хронічною критичною ішемією з загрозою втрати кінцівки, що складала 58,2 % пацієнтів.

Відбір досліджуваного контингенту хворих здійснювався згідно галузевих протоколів надання медичної допомоги державного експертного центру МОЗ України. Дистальними формами облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок вважали оклюзійно-стенотичні ураження стегново-підколінно-гомількового артеріального сегмента.

Згідно даних дисертанта провідними факторами ризику виникнення захворювань периферійних артерій були виявлені тютюнопаління у 901 (82,1%) пацієнта, артеріальна гіпертензія різного генезу (746 хворих (67,9%)) та зловживання алкогольними напоями (736 пацієнтів, 67,0%). Наявний цукровий діабет (32,0 %) є одним з визначальних факторів ризику розвитку атеросклерозу судин нижніх кінцівок.

Передопераційна діагностична програма включала: загально клінічні методи лабораторного обстеження. Було проведено дослідження рівня гомоцистеїну в плазмі крові пацієнтів, визначення кількості десквамованих ендотеліоцитів (з урахуванням морфометричної характеристики), які визначають ступінь ендотеліальної дисфункції методом Hladovec J.. Матеріали виконаної дисертаційної роботи було розглянуто на засіданні комісії з біоетики. Клінічні лабораторії, в яких проводилися дослідження, були сертифіковані.

Інструментальні методи діагностики включали визначення кісточкового індексу (КІ) і визначення КІ з фізичним навантаженням (тредміл-тест), вимірювання сегментарного тиску в кінцівках, ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) і/або ультразвукова доплерографія (УЗДГ). При необхідності більш детальної діагностики характеру та рівня ураження, визначення тактики лікування (консервативна або оперативна, виду та обсягу втручання), динамічного контролю використовуються додаткові інструментальні методи дослідження - інвазивна рентгенконтрастна ангіографія (РКА) і цифрова субтракційна ангіографія (ЦСА), мультиспіральна комп'ютерна томографія-ангіографія (МСКТА), радіонуклідні методики (сцинтиграфія), УЗД з контрастним посиленням

Статистичні методи дослідження виконували за допомогою пакета електронних таблиць Microsoft Excel 2016. Статистичну обробку та аналіз одержаних результатів виконували за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA 10 (StatSoft) на персональному комп'ютері на базі процесора IntelCore. Достовірність отриманих результатів оцінювали, ґрунтуючись на розрахунках критерію Стюдента, ряду параметричних і непараметричних тестів (Fisher, χ^2). Оцінку віддалених результатів хірургічного лікування хворих проводили за методом Каплан-Мейєра .

Для вивчення впливу ГСПІ на збереження кінцівки застосовували регресію Кокса. Статистичну значимість впливу різних коваріат на функцію виживання визначали шляхом порівняння регресійних моделей Кокса за

критерієм співвідношення правдоподібностей (Likely hood RatioTest, LRT). Моделювання проводили в середовищі для статистичних обчислень R 3.4.1. з додатковим функціональним пакетом для побудови і аналізу статистичних моделей rms 5.1-1.

У кінці розділу дисертант представив 6 систематизованих висновків та список з 5 наукових публікацій, 1 патент, у яких опубліковані основні результати дослідження. Зауважень до розділу 2 «Матеріали і методи» – немає.

В третьому розділі «Результати лабораторних та інструментальних методів дослідження» доведено, що морфологічна структура захворювання і кращий доступ до потрібної артерії повинні бути визначені за допомогою інтегрованої системи стадіювання у всіх пацієнтів. Пацієнтам здійснювали реконструкційно-відновні втручання при збереженні прохідності мінімально однієї з гомілкових артерій, методи непрямой реваскуляризації застосовувалися при оклюзійно-стенотичних ураженнях всіх артерій гомілки

Грунтуючись на даних рентгенконтрастної ангіографії, радіонуклідної ангіографії та інтраопераційних знахідок, автором розроблений алгоритм вибору хірургічної тактики, який розпочинається з ультразвукової діагностики, при якій збільшення пікової систолічної швидкості >200 см/с є показом до виконання МСКТ-ангіографії і/або рентгенконтрастної артеріографії. За даними дисертанта при відсутності адекватного дистального судинного русла та наявності протипоказань до прямих методів реваскуляризації єдиними методами залишається консервативна терапія або ампутація. Тому, як альтернатива ампутації нижньої кінцівки, в комплексному лікуванні показано виконання непрямих методів реваскуляризації, зокрема, профундопластики. Глибокостегново-підколінний індекс, що характеризує ступінь розвитку колатеральної системи стегново-підколінно-гомілкового сегмента, є єдиним предиктором збереження нижньої кінцівки. Застосування профундопластики забезпечує стійкий позитивний результат у віддаленому післяопераційному періоді при глибокостегново-підколінному індексі $\leq 0,36$. Порушення периферійного кровообігу та мікроциркуляції посилюється з прогресуванням артеріальної недостатності при атеросклерозі на фоні ЦД.

Розділ інформативний, важлива складова дисертаційного дослідження. Завершується розділ об'єктивними висновками, яких є 14, та списком опублікованих робіт за результатами дослідження, яких є 7. Зауважень до розділу немає.

В четвертому розділі «Система глибокої артерії стегна, як основа колатерального кровоплину нижніх кінцівок» акцентується увага про відсутність строгого алгоритму, який визначає можливість використання ГАС для повноцінної реваскуляризації нижньої кінцівки. Ми розглядали архітекtonіку глибокої артерії стегна. На підставі даних УЗДС в поєднанні з ангіографією і інтраопераційною ревізією виділено наступні варіанти ураження ГАС в залежності від рівня стенозу. Проксимальна зона (І порція) - від гирла ГАС до початку а. Circumflexa femoris lateralis включно; середня зона (ІІ порція) - починається нижче гирла а. Circumflexa femoris lateralis і простягається до 2-ї пронизної гілки включно; дистальна зона (ІІІ порція) -

відрізок стовбура ГАС дистальніше 2-ї пронизної гілки. Як згадувалося вище, ураження ГАС мало місце у 258 випадках. Згідно отриманих даних дисертантом до загальних критеріїв вибору методу профундопластики були віднесені наступні: ступінь стенозу; протяжність стенозу; щільність атеросклеротичної бляшки; прохідність низхідної колінної артерії; прохідність артерій стопи. До індивідуальних критеріїв віднесено: протяжність, ступінь стенозу та щільність атеросклеротичної бляшки. При щільних атеросклеротичних бляшках виконати адекватну ендартеректомію неможливо в зв'язку з чим безпечніше виконати обхідні шунтуючі втручання.

Розділ 4 наглядно проілюстрований фотографіями, рисунками, таблицями. У кінці розділу сформульовано 3 висновки, які підсумовують отримані результати. Наведено список опублікованих 3 робіт за результатами дослідження. Зауважень до розділу 4 немає.

В п'ятому розділі «Прямі способи хірургічної реваскуляризації» охарактеризовано арсенал оперативних методик відновлення магістрального кровотоку в артеріальному руслі. Проаналізовано критерії оцінки результатів при реконструкційно-відновних операціях.

Надається інформація про вирішення питання визначення рівня ампутації кінцівки та необхідності ампутації у хворих з гангrenoю атеросклеротичного генезу. Особливу увагу дисертант приділяє адекватній підготовці до ампутації кінцівки з урахуванням корекції реологічних і коагуляційних властивостей крові.

Розділ 5 завершено обґрунтованими твердженнями, розробленими для здійснення прямих хірургічних втручань. Розділ наглядно ілюстрований інтраопераційними фото, схемами етапів операції. За результатами даного розділу дисертантом сформульовано 6 конкретних висновків та представлено список опублікованих 3 робіт за результатами дослідження.

Зауважень до розділу 5 немає.

У шостому розділі «ВИДИ НЕПРЯМИХ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАЦІЙНИХ ВТРУЧАНЬ» дана чітка інтерпретація хірургічного дизайну при непрямих реконструктивних операційних втручаннях. Враховуючи багаторівневість атеросклеротичного ураження, ураження основних колатералей (ГАС; гілки, які огинають коліно), порушенням мікроциркуляторних процесів, а також переважним ураженням пацієнтів II та III груп у багатьох випадках унеможливилося виконання прямої реконструкції. В таких випадках можливе виконання непрямой реваскуляризації. Операції непрямой реваскуляризації включали ізольовану профундопластику, РОТ та поперекову симпатектомію.

Автором сформульовані покази до непрямих способів реконструкції, незалежно від ступеня ішемії нижніх кінцівок, при відсутності показів до прямих способів реконструкції, зокрема: збільшення ОШК більше двох разів в дистальних відділах гомілки при IIБ ступені, за даними внутрішньовенної радіоізотопної ангіографії сповільнення часу ($T_{1/2}$) виведення ^{99m}Tc в гомілці при IIБ ступені ішемії $>40\%$, градієнт РСТ у горизонтальному та вертикальному положеннях пацієнта в підколінній артерії більше 2, збільшення постоклюзійного венозного тиску (ПОВТ) більше, як у 2 рази,

зниження спонтанного венозного кровоплину більше, як на 40%, підвищення внутрішньокісткового тиску більше 44 мм. вод. ст.

Дисертант наголошує, що операцію РОТ необхідно виконувати при оклюзії стегново-підкільного сегменту, наявності колатерального кровоплину на гомілці та прохідності артерій стопи, підтверджених ангіографічно, при підвищенні ВКТ вище 44 мм.вод.ст. Було встановлено, що остеотрепанція знижує ВКТ, чим покращує мікроциркуляцію та внутрішньокісткову перфузію на 70 % від початкового об'єму. Отриманий показник був одним із прогностичних критеріїв ефективності РОТ. При підвищенні його більше 80 мм вод. ст. у пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок можливо спрогнозувати позитивний ефект ревазуляризаційної остеотрепанції. Показом до поперекової симпатектомії є збереження колатеральної сітки на гомілці, візуалізація артерій стопи та позитивна проба з нітрогліцерином, під час проведення реовазографії при оклюзії підколінно-гомількового сегменту.

Розділ 6 представлено на високоінформативному статистичному рівні. У кінці розділу сформульовано 5 висновків та наведено список опублікованих 9 робіт за результатами дослідження. Зауважень до розділу 6 немає.

У розділі 7 РАННІ ТА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ПРЯМИХ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ

В ранньому післяопераційному періоді представлені наступні ускладнення: набряк м'яких тканин нижньої третини гомілки і області гомільково-ступневого суглоба в 55 (20,9%) випадках, лімфорея – в 22 (8,4%), тромбоз судинних шунтів і реконструйованих артерій – в 18 (6,8%), інфаркт міокарда – в 7 (2,7%), крайові некрози – 22 (8,4%), нагноєння післяопераційних ран пахвинної області – в 7 (2,7%), гематому післяопераційної рани – в 15 (5,7 %), пневмонія – в 6 (2,3%), інфікування судинного протеза – в 5 (1,9%), у двох випадках (0,8%) - евентрація петлі кишечника і ішемічний інсульт у одного пацієнта (0,4%).

При застосуванні математичного моделювання розраховувалися *Віддалені результати* реконструктивно-відновних операцій. Порівняння частот номінальних ознак у різних групах виконували за критерієм хі-квадрат. Завдяки значному розміру вибірки, що перевищує 1000 осіб, застосування параметричних методів є виправданим навіть без додаткового контролю за відповідністю розподілу нормальному. Вплив факторів віку, ступеня ішемії, виду оперативного втручання на ризик повторної госпіталізації визначали шляхом побудови моделі логістичної регресії та обчислення відношення шансів (OddsRatio, OR) шляхом експоненціювання регресійних коефіцієнтів. Тривалість часу до повторної госпіталізації досліджували методом аналізу виживаності та побудови моделі Кокса із обчисленням відношення загроз (Hazard Ratio, HR), для чого підключали додаткові статистичні пакети «survival» [345] та «survminer» [250]. Для дослідження можливого впливу статі та віку на ступінь ішемії нижніх кінцівок у пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок використовували логістичну регресійну модель з кумулятивним зв'язком [3]. Згідно з результатами моделювання, ступінь ішемії не залежав від статі

(OR=1,01, 95% ДІ = [0,70; 1,45], $p = 0,97$), але залежав від віку (для різниці в 10 років OR=1,23, 95% ДІ = [1,08; 1,41], $p = 0,0016$). Слабкий ефект на вибір операції справляв ступінь ішемії ($\chi^2=11,1$, $p=0,025$). Причому частка тромб(ендартеректомій) була значно вищою у випадку найлегших (II ступеня) та найважчих (IV ступеня) ішемії. Серед первинних операцій переважали ендартеректомія (29,6%), СПШ вище колінного суглоба (25,0%), одностороннє алошунтування/алопротезування у пацієнтів II групи (10,7%) та СПШ нижче колінного суглоба (10,2%). У структурі повторних операцій переважали ампутація (34,6%), тромбектомія (22,2%), ревізія (8,5%) та резекція ДА (8,0%). Згідно логістичної регресійної моделі ризику повторної госпіталізації пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок ризик повторної госпіталізації залежав від віку, виду операції та наявності протезу (усі $p < 0,05$), слабо залежав від ступеня ішемії та не залежав від сегмента де проводилась операція ($p > 0,05$).

Найбільш ефективною з точки зору ризику повторних операційних втручань (після корекції на супутні фактори впливу) виявилась профундопластика із часткою рецидивів та прогресій на рівні 26,8%. Профундопластика була пов'язана з найменшою часткою повторних операцій (32 пацієнти, 24,6%). Порівняно з профундопластикою, відношення шансів повторних операцій після шунтування становить OR=1,72 [1,01;2,92] у випадку (тромб-) ендартеректомій та OR=2,04 [1,22;3,39] у випадку шунтуючих операцій. Ця відмінність є статистично значимою з $\chi^2=7,67$, $p=0,022$. Крім того, у випадку проведення повторної операції, тривалість часу до її проведення залежала від виду операції ($\chi^2=7,96$, $p=0,019$, критерій співвідношення правдоподібностей для регресії Кокса). Найдовший інтервал спостерігали після профундопластики (референтний рівень), менший інтервал часу до повторної операції проходив у випадку (тромб)ендартеректомії (HR=1,55 [0,99;2,44]), а найменший – у випадку шунтуючих операцій з HR=1,79 [1,16;2,76]. Тому цей вид операції вибрали в якості референтного для порівняння з ним інших оперативних втручань. Статистично значимої переваги за показником ризику повторних операційних втручань профундопластика досягла при порівнянні з дистальним шунтуванням (частка повторних операцій 43,5%, OR = 3,04), резекцією ДА (частка повторних операцій 66,7%, OR = 4,40) та СПШ нижче колінного суглоба (частка повторних операцій 45,7%, OR = 2,09). Також наводимо приклад графічного відображення взаємозалежності методів первинної операції для прогностичного показника повторної операції

Також виявлено, що наявність протезу збільшує ризик повторних операцій, зокрема при наявності протезу 47,6% пацієнтів потребували повторної операції, тоді як без протезу – лише 34,0%. Таким чином, просте відношення шансів становить OR = 1,77, а скоректоване на вік, ступінь ішемії та вид операції OR = 1,98 з $p = 0,020$ за результатами логістичної регресії.

Додатково було проведено порівняння ризику повторних операцій при різних способах геометрії анастомозів за типом «кінець в кінець» ($n = 316$) та «кінець в бік» ($n = 346$). При виконанні операційних втручань в аорто-стегновому сегменті переважала геометрія анастомозу «кінець в бік» 57,9% випадків (172 анастомози), а в сегменті стегново-підколінному переважали

«кінець в кінець» - 52,2% (178 анастомозів). Аналогічна картина переважання анастомозу «кінець в кінець» 54,2% (13 анастомозів) відмічалася при операційних втручаннях у пацієнтів III групи. Практично жодної відмінності не виявлено із OR (просте) = 1,03, $p = 0,43$ та OR (скоректоване) = 1,01, $p = 0,95$. Частота повторних операцій при реконструкції «кінець в бік» становила 47,5%, а при способі «кінець в кінець» - 43,8%. Тобто вплив способу реконструкції на ризик повторної операції відсутній, $\chi^2=0,06, p=0,81$. При реконструкції «кінець в кінець» інтервал часу до повторної операції виявився незначимо коротшим з $HR=1,19 [0,72;1,98]$, $p=0,50$.

Згідно з наявними даними, переважна частка (61,4%) повторних операцій проводиться у перші півроку після первинного втручання, 14,7% - через півроку-рік, і у 23,9% - через проміжок часу більше одного року.

При аорто-стегновому шунтуванні 5 річне збереження кінцівки становило – 58,5%, при аорто-глибокостегновому шунтуванні – 61,4%. При стегново-підколінному шунтуванні (вище щілини колінного суглобу) 5 річне збереження кінцівки становило – 66,7%, стегново-підколінному шунтуванні (нижче щілини колінного суглобу) 5 річне збереження кінцівки становило – 48,5%, при стегново (підколінно)-гомільковому шунтуванні – 25,0%.

Розділ 7 наглядно ілюстрований рисунками, таблицями. Фотографіями. У кінці розділу сформульовано 6 висновків та наведено список опублікованих 5 робіт за результатами дослідження. Зауважень до розділу 7 немає

У 8 розділі «РАННІ ТА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ НЕПРЯМИХ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ»

Профундопластика у стегново-підколінному сегменті має перевагу над ендартеректомією та СПШ завдяки меншим ризиком повторної операції 25,3% [16,9; 35,2] та більшому часовому проміжку до повторної операції у разі необхідності її проведення. При часовій експозиції у 120 місяців після оперативного втручання найбільший ризик повторних операцій при СПШ нижче коліна є 45,7% [35,4; 56,3] з достовірністю $P=0,0036$ та найбільш благоприємний при здійсненні профундопластики, що підкреслює доцільність даного методу втручання у широкого загалу ($P=0,017$), так як це єдина артеріальна реконструкційна операція, яка не відновлює прохідність анатомічного судинного сегменту, але в комбінації з іншими операційними прийомами покращує кровопостачання гомілки та стопи і може підвищити свою ефективність і збільшити відсоток збережених кінцівок при критичній ішемії.

В найближчому післяопераційному періоді до 6 місяців спостереження прохідність зони реконструкції ГАС зберігалася у 127 (97,7%) з 130 пацієнтів. Профундопластика була пов'язана з найменшою часткою повторних операцій (32 пацієнти, 24,6%). Порівняно з профундопластикою, відношення шансів повторних операцій після шунтування становить $OR=1,72 [1,01;2,92]$ у випадку (тромб-)ендартеректомії та $OR=2,04 [1,22;3,39]$ у випадку шунтуючих операцій. Ця відмінність є статистично значимою з $\chi^2=7,67, p=0,022$. Крім того, у випадку проведення повторної операції, тривалість часу до її проведення залежала від виду операції ($\chi^2=7,96, p=0,019$, критерій співвідношення правдоподібностей для регресії Кокса). Найдовший

інтервал спостерігали після профундопластики (референтний рівень), менший інтервал часу до повторної операції проходив у випадку (тромб)ендартеректомії (HR=1,55 [0,99;2,44]), а найменший – у випадку шунтуючих операцій з HR=1,79 [1,16;2,76].

Дисертант зауважив, що прохідність зони реконструкції через 5 років була вищою у пацієнтів з пластикою глибокої артерії стегна з автоматеріала (75,2%), в порівнянні з профундопластикою з синтетичних матеріалів (66,6, $p < 0,05$).

У хворих з профундопластикою з автоматеріала збереження нижньої кінцівки через 5 років була вищою (79,3%) в порівнянні з профундопластикою з синтетичних матеріалів (77,8%; $p < 0,05$).

Таким чином, аналізуючи віддалені результати хірургічного лікування, можна відзначити, що при виборі матеріалу і тактики профундопластики у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок з скомпроментованим дистальним руслом протяжна профундопластика з автоматеріала є пріоритетною.

Для вивчення кореляції тривалості збереження кінцівки з ГСПП здійснювали побудову моделі Кокса. Отримана модель свідчить про тісний позитивного зв'язку між рівнем ГСПП і тривалістю збереження кінцівки.

Також дисертант звертає увагу, що при непрямих методах реваскуляризації: - 5 річне збереження кінцівки при ізолюванні профундопластиці становило – 76,2 %, при комбінації профундопластики та реваскуляризуючої остеоперфорації – 79,1%. При самостійній симпатектомії з цукровим діабетом – 0,9%, без цукрового діабету – 10,5%, при самостійній реваскуляризуючій остеоперфорації з цукровим діабетом – 28,6% та без цукрового діабету – 32,1%. Реваскуляризаційна остеотрепанація при критичній ішемії як самостійне втручання, ліквідуючи больовий синдром, зберігає кінцівку протягом п'яти років у хворих з ЦД – у 28,6% та без ЦД – у 32,1% хворих.

У зв'язку із збільшенням числа хворих із генералізованим атеросклеротичним ураженням декількох артеріальних басейнів на фоні ЦД, у яких реконструктивна операція на артеріях нижніх кінцівок неможлива або є ризикованою для пацієнта, а також високою кількістю останніх із багаторівневими ураженнями і/або дистальними ураженнями нижніх кінцівок артеріальна реконструкція можлива не у всіх випадках. Ось чому пошук нових ефективних методів реваскуляризації, в тому числі й непрямих, пояснюється не поганими результатами судинних реконструкцій, а зростанням числа реконструктивно некурабельних пацієнтів.

Розділ 8 ілюстрований формулами, таблицями, рисунками. У кінці розділу сформульовано 4 висновків та наведено список опублікованих 6 робіт, 1 патент за результатами дослідження. Зауважень до розділу 7 немає

Розділ 9 «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» викладено на 29 сторінках, побудовано за традиційною схемою. У розділі наведена стисла інформація про мету, завдання дослідження та аналіз отриманих результатів. Ще раз звертається увага на алгоритм хірургічного лікування

хворих з хронічною ішемією нижніх кінцівок. Зауважень до розділу 9 «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» – немає.

Висновки впливають з фактичного матеріалу, є обґрунтованими узагальненнями, які логічно завершують роботу, достовірні та мають теоретичне і практичне значення.

Значення отриманих в дисертації результатів для науки і практики. Рекомендації щодо використання результатів і висновків дисертації

Впровадження результатів дослідження здійснено в практичну діяльність відділення хірургії судин КНП «Закарпатської обласної клінічної лікарні імені А.Новака» ЗОР, відділення судинної та ендovasкулярної хірургії КНП «Запорізької обласної клінічної лікарні» ЗОР, відділення хірургії судин КНП «Тернопільської університетської лікарні» ТОР, відділення судинної хірургії та трансплантації КНП «Львівської обласної клінічної лікарні» ЛОР, відділення хірургії судин КНП «Обласної клінічної лікарні Івано-Франківської обласної ради», відділення судинної хірургії КНП «Херсонської міської клінічної лікарні імені Є.Є. Карабелеша» Херсонської міської ради, відділення хірургії судин ОКНП «Чернівецької обласної клінічної лікарні», відділення судинної хірургії КНП «Обласної клінічної лікарні імені О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради», хірургічне відділення КНП «Центральної міської клінічної лікарні Івано-Франківської міської ради», хірургічне відділення №2 КНП «Центральної міської клінічної лікарні» Ужгородської міської ради, хірургічне відділення КНП «Ужгородської районної клінічної лікарні» Ужгородської районної ради Закарпатської області, хірургічне відділення №2 КНП «Мукачівської районної лікарні», а також у науково-методичну роботу кафедри хірургічних хвороб та кафедри загальної хірургії ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Запропоновані та розпрацьовані алгоритми можна впровадити у практичну діяльність більшості хірургічних клінік без залучення додаткових ресурсів чи коштів.

5. Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 44 наукові праці, з яких 31 стаття, 26 - у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України (6 одноосібних), 10 - в науко-метричних виданнях, з яких 9 - у виданнях, з індексом цитування Scopus, 4 - тези у матеріалах міжнародних з'їздів і конференцій, 1 монографія, 4 навчальні підручники, 2 методичні розробки, 1 патент на корисну модель та 1 патент на винахід.

Опубліковані праці у достатній мірі відображають зміст дисертаційної роботи, дозволяють відтворити основні наукові здобутки.

6. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

У роботі виявлені деякі орфографічні та стилістичні помилки, скорочення у назві таблиць та рисунків, які жодною мірою не знижують наукової цінності роботи та не впливають на результати дослідження. Висловлені зауваження не носять принциповий характер. Питання, які виникли при ознайомленні з дисертаційною роботою і потребують додатково роз'яснення:

Ви виконали в 16 випадках глибокостегново-підколінне шунтування. Які були покази до цього виду операцій?

Чому, на Ваш погляд, результати при ураженні стегново-підколінно-гомількового сегменту, при дистальному анастомозі "кінець в бік", були краще ніж при анастомозі "кінець в кінець"?

Висновки

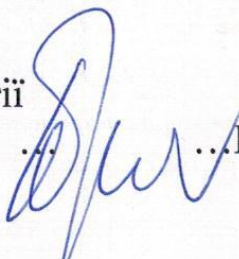
Дисертаційна робота Горленка Федора Вікторовича **«ПОЄДНАННЯ ПРЯМИХ ТА НЕПРЯМИХ МЕТОДІВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК»** є завершеною науковою роботою, яка виконана на достатньому анатомічному та клінічному матеріалі, який науково узагальнений та обґрунтований отриманими результатами та висновками, які в повному обсязі відображають досягнення мети та поставлених задач дисертаційного дослідження. Новизна дисертаційної роботи має важливе значення для теоретичного та практичного вирішення актуальної наукової проблеми – покращення результатів хірургічного лікування хворих на атеросклеротичне ураження судин при хронічній ішемії нижніх кінцівок шляхом розробки адекватного діагностичного алгоритму з урахуванням форми, генезу та ступеню артеріальної ішемії для вибору ефективної хірургічної тактики, прямої та непрямой ревазуляризації. Оpubліковані наукові праці, представлений автореферат повністю відображають зміст дисертації.

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням, обсягом проведеного дослідження дисертаційна робота відповідає вимогам п. 10 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 р.), щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.


Професор, доктор медичних наук, завідувач
відділення гострих захворювань судин
ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії
Ім. В.Т. Зайцева НАМН України»

Підпис доктора медичних наук, професора
засвідчую,
Вчений секретар



 ...Прасол В.О.

 О.В. Пастернак

Відрук нарізав у спец. раду 21.10.2020р.
Вчений секретар  О.В. Гейтнер