

ВІДГУК

**офіційного опонента д.мед.н., професора,
член-кореспондента НАМН України
Ничитайло Михайла Юхимовича
на дисертацію Бойка Сергія Олександровича
«Профілактика тромбоемболії легеневої артерії при хірургічному
лікуванні нирково-клітинного раку»,
подану 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

Рак нирки представляє собою поширену онкологічну патологію і посідає 14 місце у світі серед найбільш розповсюджених форм раку, а його частота становить 2-3% усіх онкологічних захворювань. За останні десятиріччя у всьому світі спостерігається чітка тенденція до зростання захворюваності на рак нирки.

Хірургічне лікування є єдиним ефективним методом лікування хворих з нирково-клітинним раком (НКТ) навіть, якщо він ускладнений пухлинним тромбозом нижньої порожнистої вени (НПВ). Проте, активна хірургія призведе до виникнення різних інтраопераційних ускладнень, самим небезпечним з яких є тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), яка у переважній більшості випадків закінчується смертю хворого. Тому, пошук і розробка ефективних і дешевих засобів профілактики ТЕЛА при хірургічному лікуванні НКТ, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ є актуальною проблемою хірургії, вирішенню якої присвячена дисертаційна робота Бойка С.О.

Дисертаційна робота є фрагментом наукової програми науково-дослідної роботи кафедри хірургічних хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет» з держбюджетної тематики «Методи прямої та непрямой профілактики тромбоемболії легеневої артерії» (ДБ-852ф №ДР 0115U001104). Автор є співвиконавцем вказаної теми.

Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України від 06.12.2012 р. (протокол № 9) та уточнена 20.03.2014 р., (протокол № 7-2003/2004).

Тема дисертації затверджена Проблемною комісією «Хірургія» НАМН та МОЗ України 20.05.2014 р. (протокол № 3).

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

Дисертантом вивчена клінічна анатомія та виконана планіметрія приток НПВ інфра-, інтер- та супраренального її сегментів, на основі чого доведено, що у інфраренальному відділі НПВ може бути від 2 до 8 парних поперекових вен, які у 92,6% випадків зливаються і впадають одним спільним стовбуром у задньо-бічну ділянку НПВ. Визначено аваскулярні ділянки інфраренального відділу – під місцем впадіння правої НВ у НПВ (довжиною 13-25 мм) і ретропечінкового відділу – під місцем впадіння головних печінкових у НПВ (довжиною 10-18 мм).

Доповнена клініка пухлинного тромбозу НПВ при НКР і встановлено, що клінічні прояви НКР, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ мали 74,8% пацієнтів. При цьому, переважали симптоми пухлини нирки тоді як, симптоми порушення прохідності НПВ мали 21,2% хворих.

Встановлено, що медіана швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) здорової нирки у доопераційному періоді склала 59,2 мл/хв., тоді як ураженої пухлиною нирки 20,5 мл/хв. У післяопераційному періоді на протязі 36 місяців не відбулося зниження ШКФ здорової нирки у порівнянні з доопераційним рівнем.

Вперше вивчено центральну та регіональну венозну гемодинаміку і функціональний стан НПВ при пухлинному тромбозі, до та після хірургічного лікування.

Здобувачем розпрацьована та доповнена техніка нефректомії з тромбектомією з НПВ. Обґрунтовано, що тактика та послідовність хірургічного лікування пухлинного тромбозу НПВ не відрізняється від боку локалізації пухлини нирки на етапі виділення інфра-, інтер- і супраренального відділу НПВ, а видалення тромбу з інтрапередсердного, піддіафрагмового та ретропечінкового відділу вимагає застосування методики piggyback чи «liver-hanging» мобілізації печінки та маневру Pringle, що доповнюється Т-подібною чи циркулярною діафрагмотомією при видаленні інтрапередсердного тромбу. При пухлині лівої нирки нефректомію необхідно виконувати тільки після переведення кукси лівої НВ до лівої нирки через вікно у брижі тонкої кишки.

Дисертантом вперше визначені показання до застосування парціальної апаратної кавалікації при НКР, ускладненому пухлинним венозним тромбозом. Науково доведено, що парціальну апаратну плікацію НПВ в інфраренальному чи супраренальному відділі необхідно виконувати при механічному ушкодженні стінки вени під час каватромбектомії внаслідок дезоблітерації, наявності низхідного флеботромбозу, видаленні інвазивних і фрагментованих тромбів, що забезпечує надійну профілактику ТЕЛА.

Встановлено, що патоморфологічно пухлинний тромб завжди відповідав морфологічній формі раку нирки. Пухлинний тромб у 53,5% спостережень демонстрував автономну злюякісну пухлину з наявністю

власних судин за типом vasa-vasorum, що його живлять. Інвазія пухлинного тромбу у стінку вени відбувалася за типом розволокнення чи розшаровування і спостерігалася у 47,2% випадків.

Доведено, що після парціальної апаратної каваплікації через 6 місяців розпочинався процес прорізування металевих скоб через стінку НПВ, який завершувався через 12-18 місяців і НПВ набувала циліндричну форму зі збереженим ламінарним кровотоком.

Здобувачем вперше фізіологічно обґрунтовано можливість виконання парціальної апаратної плікації в інфра- та супраренальному відділах НПВ при пухлинному тромбозі. Доведено, що каваплікація в інфра- та супраренальному відділах НПВ не погіршувала показники лінійної швидкості кровотоку і становила 15,8-16,3 см/сек та 16,2-16,6 см/сек на цих рівнях.

Встановлено, що після тромбектомії з НПВ і каваплікації в інфра- чи супраренальному відділах НПВ відбувалося зростання показників центральної гемодинаміки.

Встановлено, що рівень каваплікації не впливав на погіршення показників венозної регіональної гемодинаміки.

Встановлено, що застосована хірургічна тактика забезпечила профілактику ТЕЛА у 100% пацієнтів при загальній післяопераційній летальності 0,8%. Визначена медіана однорічної, трирічної і п'ятирічної виживаності пацієнтів та якість життя хворих у післяопераційному періоді.

У дисертаційній роботі Бойка С.О. задіяно достатній масив спостережень, який піддано методологічно правильно побудованому статистичному аналізу, що дозволило отримати обґрунтовані і вірогідні результати, які чітко сформульовані у висновках.

3. Теоретичне значення одержаних результатів

Виявлені клінічні симптоми та функціональні зміни нирок, венозної гемодинаміки доповнюють знання про перебіг НКР, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ.

Виконана дисертантом планіметрія приток НПВ інфра-, інтер- та супраренального її сегментів з визначеними аваскулярними вікнами дозволила по-новому обґрунтувати тактику мобілізації НПВ, каватромбектомії та парціальної апаратної плікації НПВ.

На науковому рівні обґрунтовано покази до застосування парціальної апаратної каваплікації в інфра- та супраренальному відділах НПВ.

Встановлено, що пухлинний венозний тромб завжди відповідає гістологічному варіанту раку нирки і являє собою автономну пухлину з власними живлячими судинами.

4. Практичне значення одержаних результатів

Отримані дисертантом результати дослідження мають важливе практичне значення, що відображено в наступних положеннях:

- визначений обов'язковий діагностичний алгоритм до- та післяопераційного періоду у хворих;
- визначено операційний доступ та тактику хірургічного лікування при правобічному і лівобічному пухлинному тромбозі та різних рівнях поширення пухлинного тромбу по НПВ;
- запропоновано виконувати парціальну апаратну плікацію НПВ у інфра- чи супраренальному відділах. Доведено, що парціальна апаратна каваплікація не погіршує показники центральної та регіональної венозної гемодинаміки;
- розроблено та впроваджено у практичну діяльність органів охорони здоров'я: спосіб профілактики тромбоемболії легеневих артерій при пухлинній інвазії нижньої порожнистої вени (патент України на корисну модель № 127528); спосіб лікування наддіафрагмальних тромбозів нижньої порожнистої вени (патент України на корисну модель № 127536); спосіб видалення флотуючих тромбів із глибокої стегнової вени (патент України на корисну модель № 130463); спосіб лікування тромбозів системи нижньої порожнистої вени (патент України на корисну модель № 130967);
- видано інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 83-2018 «Хірургічна профілактика тромбоемболії легеневої артерії при тромбозах нижньої порожнистої вени».

Отримані результати є новими і вносять значний вклад у вирішення проблеми профілактики ТЕЛА та покращання результатів хірургічного лікування НКР, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ.

5. Оцінка структури дисертації, мови та стилю викладення

Дисертантом сформульована мета роботи – покращення результатів хірургічного лікування хворих на нирково-клітинний рак, ускладнений пухлинним тромбозом нижньої порожнистої вени шляхом розробки раціональної хірургічної тактики, що передбачає радикальну нефректомію, тромбектомію з нижньої порожнистої вени та парціальну апаратну каваплікацію для профілактики тромбоемболії легеневої артерії.

Для реалізації поставленої мети визначено 8 завдань, які повністю її розкривають.

Дисертаційна робота Бойка Сергія Олександровича побудована за загальноприйнятим планом для клінічних робіт планом і містить: анотацію, вступ, огляд літератури, матеріал та методи досліджень, 5 розділів власних досліджень, аналіз і узагальнення одержаних результатів, висновки, список

використаної літератури, який включає 228 джерел (68 кирилицею, 160 латиною), додатки. Дисертація ілюстрована 49 таблицями та 109 рисунками (92 фотографії, 16 схем, 1 діаграма). Загальний обсяг дисертації 478 сторінок машинописного тексту з яких 391 сторінка – основний обсяг.

Дисертація починається анотаціями на українській і англійській мовах у яких стисло у доступній формі представлено здобуті результати дослідження.

У **вступі** дисертант аргументовано представив актуальність дисертаційного дослідження, чітко сформулював мету та завдання дослідження, об'єкт та предмет дослідження, наукову новизну та практичне значення одержаних результатів.

Зауважень до розділу «Вступ» – немає.

В **огляді літератури** проаналізовано 228 джерел (68 кирилицею, 160 латиною) тематичної літератури, що всебічно охоплює існуючі проблемні питання клінічної анатомії НПВ, клініки, діагностики, хірургічного лікування НКР та пухлинного тромбозу НПВ.

Дисертант підійшов системно до висвітлення існуючих недоліків у діагностиці та хірургічному лікуванні НКР, ускладненого пухлинним венозним тромбозом. Огляд літератури складається з 8 послідовних підрозділів: перший присвячений клінічній анатомії приток НПВ; другий – класифікації пухлинного тромбозу НПВ; третій – діагностиці НКР, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ; четвертий – клініці; п'ятий – хірургічному лікуванню; шостий – ТЕЛА при хірургічному лікуванні НКР; сьомий – плікації НПВ; восьмий – консервативній профілактиці ТЕЛА при хірургічному лікуванні НКР. Розділ викладено на 53 сторінках машинописного тексту. У кінці кожного підрозділу дисертант формулює короткий висновок, який підкреслює актуальність. Весь розділ закінчується п'ятьма базовими висновками, які чітко висвітлюють сучасний стан проблеми пухлинного тромбозу НПВ при НКР та його хірургічного лікування і акцентують увагу на необхідності проведення наукових досліджень у даному напрямку.

Зауважень до розділу 1 «Сучасний стан проблеми пухлинного тромбозу нижньої порожнистої вени при нирково-клітинному раку та його хірургічному лікуванні (огляд літератури)» – немає.

Розділ 2 присвячений «Матеріалу та методам дослідження» містить 4 підрозділи, викладений на 41 сторінці. Клінічне дослідження охоплює 127 хворих з НКР, ускладненим пухлинним тромбозом НПВ. Дисертант наводить детальну характеристику контингенту хворих, обґрунтовує поділ на групи в залежності від рівня пухлинного тромбозу НПВ, наявності низхідного ілеофеморального флеботромбозу, рівня каваплікації та без такої. Представлений загальний стан пацієнтів у балах визначений за шкалою ECOG.

Наведена характеристика задіяних інструментальних методів обстеження: ультразвукова діагностика; мультиспіральна комп'ютерна

томографія; магнітно-резонансна томографія; рентгенконтрастна флебографія; радіоізотопна динамічна нефросцинтиграфія; радіоізотопна флєбосцинтиграфія. Характеристика апаратних методів дослідження ілюстрована інформативними фотографіями та містить розрахункові формули.

Представлено розподіл хворих за рівнями поширення пухлинного тромбу у НПВ згідно з класифікацією клініки Мейо та ураженою ниркою для всієї когорти пацієнтів, так і по двом базовим групам дослідження. Окрім того, наведено розподіл хворих за стадіями раку нирки згідно з класифікацією TNM.

Дана загальна характеристика об'єму виконаного хірургічного лікування хворих.

Для оцінювання післяопераційних ускладнень дисертант застосував класифікацію Clavien-Dindo, для оцінювання якості життя загальні анкети-опитування MOS SF-36.

Детально описано метод апаратної плікації НПВ, який застосовано у 41 хворого на який отримано патент України на корисну модель за № 127528. Наведено схеми каваплікації у різних відділах НПВ.

Описано методику патоморфологічного дослідження нирки з пухлиною, венозної стінки, пухлинного тромбу, лімфатичних вузлів. Гістологічна характеристика пухлини нирки вивчена та оцінена за Міжнародною гістологічною класифікацією Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я 2004 року, ступінь злоякісності пухлини – за системою ядерної градації за S.A. Fuhrman.

Третій підрозділ присвячений методиці анатомічного дослідження НПВ та її приток, яке було проведено особисто дисертантом на 27 трупах.

Закінчується розділ характеристикою методів статистичного дослідження: параметричної і непараметричної статистики, моделей виживаності пацієнтів.

У кінці розділу дисертант представив 11 систематизованих висновків та список з 11 наукових робіт у яких опубліковані основні результати дослідження.

Зауважень до розділу 2 «Матеріал та методи дослідження» – немає.

Розділ 3 – теоретичний розділ, присвячений «Результатам анатомічного дослідження нижньої порожнистої вени та її приток». Розділ викладено на 18 сторінках, ілюстровано інформативними фотографіями та рисунками, таблицями.

Представлено фізичні виміри довжини та ширини кожного сегменту НПВ, варіанти синтопії НПВ і печінки, кількісні та якісні характеристики приток НПВ починаючи від інфраренального відділу і закінчуючи піддіафрагмовим відділом НПВ. Дисертантом визначено існування аваскулярних ділянок у ретропечінковому відділі НПВ під місцем впадіння головних печінкових вен у НПВ та у інфраренальному відділі НПВ під місцем впадіння ниркових вен у НПВ і наведено довжину цих ділянок.

Акцентовано увагу на практичному значенні аваскулярних ділянок при хірургії пухлинних тромбів НПВ та каваліації.

Отримані дані про непарний характер впадіння поперекових вен у НПВ та просторову орієнтацію поперекових вен суттєво доповнили недоліки існуючої клінічної анатомії поперекових вен, що необхідно враховувати під час операції з метою попередження ятрогенного ушкодження останніх, що може призвести до виникнення важко контрольованої кровотечі.

Розділ суттєво наповнює інформативністю дисертаційне дослідження. Завершується розділ об'єктивними висновками, яких є шість, та списком опублікованих робіт за результатами дослідження, яких є п'ять.

Зауважень до розділу 3 «Результати анатомічного дослідження нижньої порожнистої вени та її приток» – немає.

Розділ 4 «Результати клінічних та апаратних методів дослідження» складається з двох підрозділів, перший висвітлює результати клініки та лабораторної діагностики, другий – результати апаратних методів дослідження. Розділ викладено на 56 сторінках, отримані результати представлені в інформативних таблицях і рисунках.

У першому підрозділі дисертант ретельно проаналізував симптоми раку нирки і пухлинного тромбозу НПВ і зазначив, що у 25,2% хворих відсутні будь-які симптоми захворювання. Наведено результати лабораторних досліджень і показано кореляцію між деякими показниками і рівнем пухлинного тромбозу НПВ.

Другий підрозділ присвячено результатам апаратних методів дослідження. Детально описано результати ультразвукового дослідження нирок та пухлинного венозного тромбу. Виділено ультразвукові критерії оклюзійного, пристінкового і флотуючого венозних тромбів. Наведено результати порівняння розмірів НПВ при різних видах тромбів. Визначено параметри центральної гемодинаміки і показано, що вони суттєво не відрізнялися від норми при пухлинному тромбозі НПВ. Визначено стан локальної венозної гемодинаміки з зазначенням параметрів лінійної швидкості кровотоку вище і нижче тромбу при оклюзійному, пристінковому і флотуючому тромбозі НПВ.

Детально проаналізовано результат динамічної реносцинтиграфії. Представлено повний спектр аналізу результатів визначення функціонального стану кожної нирки окремо (і здорової і ураженої пухлиною) і в загальному. Показано кореляційний зв'язок між швидкістю клубочкової фільтрації і рівнем пухлинного тромбозу НПВ.

Результати радіоізотопної флєбосцинтиграфії продемонстрували стан гемодинаміки у НПВ при пухлинному тромбозі, поєднаному з низхідним клубово-стегновим флєботромбозом.

За результатами МСКТ і МРТ визначена топічна діагностика пухлини нирки і тромбу НПВ, поперекових вен, проведено клінічне стадіювання раку нирки.

Рентгенконтрастна ілеокаваграфія проведена у незначній кількості хворих, показано інформативність даного методу при діагностиці венозного тромбозу, але попри високої інвазивності даний метод витіснений сучасними високоінформативними методами МСКТ та МРТ.

За результатами апаратних методів дослідження дисертант визначив специфічність, чутливість і ефективність кожного методу для діагностики НКР і пухлинного тромбозу НПВ.

Підрозділи добре ілюстровані фотографіями, рисунками, таблицями.

У кінці розділу сформульовано 16 висновків, які підсумовують отримані результати. Наведено список опублікованих 10 робіт за результатами дослідження.

Зауважень до розділу 4 «Результати клінічних та апаратних методів дослідження» – немає.

Розділ 5 «Особливості хірургічного лікування нирково-клітинного раку, ускладненого пухлинним тромбом нижньої порожнистої вени» є базовим розділом дисертації де представлено крок-за-кроком техніку тромбектомії з НПВ та нефректомії. Розділ викладено на 52 сторінках і складається з 5 підрозділів.

Розділ починається з детального опису трансабдомінальних доступів за типом «шеврон» і «мерседес», яким надавалася перевага у клінічному дослідженні при хірургічному лікуванні хворих.

Підрозділ 2 присвячено техніці проникнення у правий заочеревинний простір, мобілізації НПВ та ниркових вен. Під час мобілізації НПВ акцент зроблено на використанні існуючих аваскулярних ділянок ретропечінкового і інфраренального відділів НПВ для накладання турнікетів. Наголошено на чіткому контролі за верхньою поперековою веною інфраренального відділу НПВ. Під час мобілізації НПВ запропоновано накладати 4 турнікети на: інфра- та супраренальний відділи НПВ, праву та ліву ниркові вени.

Дисертантом акцентовано увагу на застосуванні контролю за нирковою артерією і веною. При цьому, автор вказує, що раннє перев'язування ниркової артерії було застосовано при раку правої нирки у 86,1% і у 26,0% хворих I та II груп, відповідно. Тоді як у решти – першочергово було перев'язано ниркову вену. Вказано, що ниркову вену необхідно відсікати від НПВ у ділянці її гирла з наступним відновленням цілісності НПВ методом накладанням пристінкового шва.

При раку лівої нирки у всіх хворих обох груп застосовано першочергове перев'язування ниркової вени. Вказано, що ліву ниркову вену необхідно переводити на лівий бік до лівої нирки через сформоване вікно у брижі тонкої кишки і лише після цього виконувати мобілізацію органів у лівих відділах черевної порожнини і заочеревинного простору з наступною лівобічною нефректомією.

У підрозділі 3 описано техніку проникнення у лівий відділ черевної порожнини та заочеревинного простору. Приділяється увага застосуванню

мобілізації органів «en bloc», що забезпечило адекватний доступ до лівої нирки та аорти.

У підрозділі 4 детально описано техніку каватромбектомії при різних рівнях пухлинного тромбозу та різних варіантах інвазії стінки НПВ. Акцентовано увагу на застосуванні методів piggyback чи «liver-hanging» мобілізації печінки та маневру Pringle, техніки «здоювання» тромбів і швидкому відновленню кровотоку по печінковим венам.

При IV-рівні пухлинного тромбозу НПВ для доступу до супрадіафрагмового і інтраперикардного відділів НПВ застосовано трансдіафрагмовий доступ у вигляді T-подібної чи циркулярної діафрагмотомії.

Приділено особливу увагу відновленню цілісності НПВ та збереженню ламінарного кровотоку по НПВ. Так, при пухлинній інвазії тромбу у стінку судини виконано різні види резекції НПВ зі збереженням її довжини окружності та ламінарного кровотоку.

У підрозділі 5 описано техніку механічної профілактики тромбоемболії легеневої артерії за допомогою парціальної апаратної каваплікації. Парціальну апаратну каваплікацію застосовано у 24 хворих у інфраренальному і у 17 хворих у супраренальному відділі НПВ. Новим вирішенням проблеми є застосування каваплікації у супраренальному відділі НПВ і взагалі на будь-якому рівні при пухлинному тромбозі НПВ. Загалом, каваплікацію застосовано у 41 хворого, у 25 з яких пухлинний тромбоз був поєднаний з низхідним ілеофеморальним флеботромбозом. Для каваплікації, дисертант активно застосовував аваскулярні ділянки інфра- та супраренального відділів НПВ. У даному підрозділі автор наводить клінічний випадок хірургічного лікування хворого згідно запровадженої методики.

У 14,0% хворих I групи і у 18,2% – II групи були виконані симультанні операції, які включали: іпсилатеральну адреналектомію, спленектомію, холецистектомію, холецистектомія та ушивання нориці дванадцятипалої кишки, атипovu резекцію печінки. Доповненням до характеристики симультанних операцій є представлений клінічний випадок.

Розділ 5 завершено аргументованим алгоритмом профілактики ТЕЛА з покрововим визначенням дій під час хірургічного лікування НКР, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ. Чітко визначено показання до каваплікації у інфра- та супраренальному відділах НПВ.

Розділ наглядно ілюстрований інтраопераційними фото, схемами етапів операції.

За результатами даного розділу дисертантом сформульовано 15 конкретних висновків та представлено список опублікованих 34 робіт за результатами дослідження, з яких: 4 патенти України на корисну модель і один інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я.

Зауважень до розділу 5 «Особливості хірургічного лікування нирково-клітинного раку, ускладненого пухлинним тромбом нижньої порожнистої вени» – немає.

У розділі 6 представлено загальні результати хірургічного лікування НКР, ускладненого пухлинним венозним тромбозом та механічної профілактики ТЕЛА за допомогою парціальної апаратної каваплікації. Розділ складається з чотирьох підрозділів і викладено на 40 сторінках.

Дисертант провів оцінку безпосередніх, найближчих та віддалених результатів лікування хворих, визначив предиктори виживаності і якість життя хворих після лікування.

У підрозділі 1 наведено безпосередні результати хірургічного лікування у кожній групі хворих, де проаналізовано час операції, об'єм крововтрати, інтраопераційні ускладнення, (у т.ч. ТЕЛА), післяопераційний флеботромбоз, радикалізм операції, інтраопераційну летальність. Результати представлено у вигляді інформативних таблиць зі статистичним аналізом між групами.

Дисертантом застосовано швидку техніку відновлення кровотоку у контрлатеральній нирці і печінці методом першочергового ушивання ділянки розтину НПВ зверху вниз та якомога швидшого звільнення ділянки впадіння головних печінкових вен у НПВ з васкулярної ізоляції. Підтвердженням цьому слугує середній час перетискання гепатодуоденальної зв'язки 12,0 хвилин, контрлатеральної ниркової вени – 18,2 хвилин.

У всіх випадках після резекції НПВ була збережена циліндрична форма НПВ і ламінарний кровоток по НПВ та контрлатеральній нирковій вені.

Загальна післяопераційна летальність склала 0,8%. Легкі післяопераційні ускладнення (I-II ступінь) зафіксовано у 20,5%, тяжкі (III-V ступінь) – у 3,9% пацієнтів.

У жодного хворого не було зафіксовано інтраопераційної смертності чи ТЕЛА як під час операції чи в ранньому післяопераційному періоді.

Таким чином, застосований хірургічний підхід продемонстрував надійну профілактику ТЕЛА, що має суттєве значення для втілення у практичну охорону здоров'я.

У підрозділі 2 проаналізовано стан центральної та регіональної гемодинаміки, функціональний стан здорової нирки у різні терміни післяопераційного періоду.

Отримані результати показників центральної гемодинаміки у післяопераційному періоді продемонстрували, що тромбектомія з НПВ сприяла покращанню венозного повернення до серця, а каваплікація у інфра-чи супраренальному відділі НПВ не перешкоджала процесу венозного повернення до серця.

Застосована тактика хірургічного лікування позитивно впливала на стабілізацію лінійної швидкості кровотоку у НПВ, яка ставала рівномірною під та над ділянкою каваплікації.

Результати аналізу показників венозної регіональної гемодинаміки продемонстрували повернення їх до норми після тромбектомії, а каваплікація не погіршувала ці показники.

Встановлено, що через 6 місяців після каваплікації металеві скоби ще утримують передню і задню стінки НПВ у звуженому просторі у ділянці плікації без суттєвого порушення гемодинаміки. Доведено, що через 2 роки після каваплікації, НПВ повністю відновлювала циліндричну форму за рахунок прорізання стінок у ділянці локалізації металевих скоб з наступним їх розправленням і повним відновленням ламінарного кровотоку. За час спостереження не зафіксовано будь-яких ознак тромбозу у ділянку плікації у різні терміни після каваплікації у інфра- чи супраренальному відділі НПВ.

При оцінці швидкості клубочкової фільтрації здорової нирки у різні терміни після хірургічного лікування доведено, що на протязі 36 місяців післяопераційного періоду не відбувається статистично значимого зниження функції здорової нирки.

У підрозділі 3 вказано на предиктори виживаності хворих після хірургічного лікування. Проаналізовано вплив статі, віку, боку пухлинного ураження, Т категорії, рівня тромбу, наявності флеботромбозу, метастазів, та виконання каваплікації на тривалість післяопераційного дожиття пацієнтів.

За час спостереження зафіксовано 44,9% смертей пацієнтів після проведеного лікування з приводу НКР, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ. Медіана тривалості дожиття у досліджуваній когорті склала 48 (95ДІ = 42; 70) місяців, при однорічній виживаності 96,8%, трирічній – 68,1%, п'ятирічній – 41,3%, що демонструє отримані задовільні результати хірургічного лікування даної когорти хворих.

Доведено, що стать, бік ураження нирки, наявність флеботромбозу та виконання каваплікації не впливали на показники виживаності пацієнтів з НКР, ускладненим пухлинним та геморагічним венозним тромбозом (всі $p > 0,05$). Значним прогностичним потенціалом володіла стадія ($p < 0,00001$), наявність метастазів ($p < 0,00001$) та Т категорія раку нирки ($p = 0,00002$), а також рівень пухлинного тромбозу НПВ ($p < 0,05$). Значний вплив на тривалість дожиття мав вік пацієнта ($p < 0,00001$).

У підрозділі 4 проаналізовано якість життя хворих, що є важливим завершуючим моментом проведеного дослідження. Медіана загального показника фізичного компоненту здоров'я (56,48-60,85%) та загального показника психологічного компоненту здоров'я (49,54-51,63%) продемонструвала задовільну якість життя у більшій половині когорти пролікованих пацієнтів.

Розділ 6 представлено на високоінформативному статистичному рівні. У кінці розділу сформульовано 15 висновків та наведено список опублікованих 8 робіт за результатами дослідження.

Зауважень до розділу 6 «Загальні результати хірургічного лікування нирково-клітинного раку, ускладненого пухлинним венозним тромбозом та

механічної профілактики тромбоемболії легеневої артерії за допомогою парціальної апаратної кавалікації» – немає.

Розділ 7 «Патоморфологічна характеристика нирково-клітинного раку, ускладненого пухлинним тромбозом нижньої порожнистої вени». Це ще один теоретичний розділ дисертації, який складається з двох підрозділів і викладено на 27 сторінках.

У підрозділі 1 надано детальну макроскопічну характеристику пухлинам нирки та пухлинним венозним тромбам. Доведено існування кореляційного зв'язку між розміром пухлини та рівнем пухлинного тромбозу НПВ. Показано, що у 19,7% пацієнтів нижня частина пухлинного тромбу була представлена геморагічним тромбом, який мав низхідний характер у напрямку загальних клубових та стегових вен.

У підрозділі 2 представлено детальну гістологічну характеристику пухлин нирки та пухлинних венозних тромбів. Доведено, що у 100% випадків гістологічна форма раку нирки відповідала гістологічній формі пухлинного тромбу. У 45,3% спостережень пухлинні клітини демонстрували високий злоякісний потенціал у вигляді клітинної атиpii 3-4 ступенів з присутністю вогнищ саркоматоїдної метаплазії у 21,3% випадків.

Підтверджено, що пухлинний тромб являє собою автономну пухлину з наявністю новоутворених судин, що його живлять і у 47,2% випадків супроводжується інвазією у венозну стінку.

Розділ 7 наглядно ілюстрований фотографіями макроскопічної і мікроскопічної (гістологічної) демонстрації пухлин нирки та пухлинних венозних тромбів. У кінці розділу сформульовано 11 висновків та наведено список опублікованих 3 робіт за результатами дослідження.

Зауважень до розділу 7 «Патоморфологічна характеристика нирково-клітинного раку, ускладненого пухлинним тромбозом нижньої порожнистої вени» – немає.

Розділ 8 «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 алгоритмі хірургічного лікування хворих з НКР, ускладненим пухлинним тромбозом НПВ.

Зауважень до розділу 8 «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.

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

Результати дисертаційної роботи впроваджені в хірургічній клініці Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А.Новака; Закарпатському

обласному клінічному онкологічному диспансері; Центральній міській клінічній лікарні м. Ужгород; Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України; Державній установі «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України» (м. Харків); Тернопільській університетській лікарні; Державній установі «Національний інститут урології НАМН України»; Військово-медичному клінічному центрі Західного регіону (м. Львів); КУ «Одеська обласна клінічна лікарня»; Комунальному закладі «Черкаська обласна лікарня» Черкаської обласної ради» (м. Черкаси), Обласній комунальній установі «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці; Міській клінічній лікарні № 1 м. Івано-Франківськ; Івано-Франківській центральній міській клінічній лікарні; Комунальному закладі «Міська клінічна лікарня № 3» м. Запоріжжя; Комунальному закладі «Криворізька міська клінічна лікарня № 2» Дніпропетровської обласної ради»; Обласному науково-практичному флебологічному центрі Учреждение здравоохранения «Витебский областной клинический специализированный центр» (м. Вітебськ, Республіка Беларусь); навчальному процесі на медичному факультеті та факультеті післядипломної освіти Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет».

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

7. Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

Результати дисертаційної роботи опубліковано у достатній кількості наукових робіт, загалом – 52 наукові роботи, 4 з яких – одноосібно. Зокрема: 34 статті, 27 у фахових виданнях рекомендованих ДАК МОН України, 6 – у виданнях включених до міжнародної науко-метричної бази Scopus, 14 – у виданнях включених до міжнародних науко-метричних баз, 2 – у міжнародних фахових виданнях, 2 – у інших виданнях, 1 монографія; 2 підручники, 10 тез у матеріалах конференцій та з'їздів, 1 інформаційний лист, отримано 4 патенти України на корисну модель.

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

8. 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:

1. На якому з етапів інтраопераційна крововтрата була найбільшою: при безпосередній тромбектомії з нижньої порожнистої вени чи на етапі нефректомії?
2. Чому парціальну апаратну каваплікацію виконували після, а не до тромбектомії з нижньої порожнистої вени? Яким чином парціальна апаратна каваплікація виконана після тромбектомії забезпечує профілактику тромбоемболії легеневої артерії?

9. Висновки

Дисертаційна робота Бойка Сергія Олександровича «Профілактика тромбоемболії легеневої артерії при хірургічному лікуванні нирково-клітинного раку» є завершеною науковою працею, яка виконана на достатньому анатомічному і клінічному матеріалі, який науково узагальнений, закінчується науково обґрунтованими висновками, які повністю відображають досягнення поставленої мети дисертаційного дослідження. Новизна дисертаційної роботи має важливе значення для теоретичного і практичного вирішення актуальної наукової проблеми – покращення результатів хірургічного лікування хворих на нирково-клітинний рак, ускладнений пухлинним тромбозом нижньої порожнистої вени шляхом розробки раціональної хірургічної тактики, що передбачає радикальну нефректомію, тромбектомію з нижньої порожнистої вени та парціальну апаратну каваплікацію для профілактики тромбоемболії легеневої артерії. Опубліковані наукові роботи, представлений автореферат повністю відображають зміст дисертації.

Робота відповідає всім вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. (зі змінами внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19 серпня 2015 р.), які ставляться до докторських дисертацій, а її автор цілком заслуговує на присвоєння йому наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

**Офіційний опонент,
доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України,
головний науковий співробітник
відділу хірургії підшлункової залози
та реконструктивної хірургії
жовчовивідних проток НІХТ імені
О.О. Шалімова НАМН України**

Handwritten signature of M.Yu. Nychitalo

М.Ю.Ничитайло



Handwritten notes:
Всього нагнано 6
у списку 28.02.2020р
О.В. Климчук