

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Прасола Віталія Олександровича
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 і зв'язок з науковими програмами.

Лікування нирково-клітинного раку (НКТ) залишається ще далеко не вирішеною проблемою хірургії та онкології. Активну хірургію НКТ, ускладненого пухлинним тромбозом нижньої порожнистої вени (НПВ), застосовують у обмеженій кількості клінік, адже такі операції супроводжуються цілим рядом ускладнень та високою летальністю. Найбільш грізними інтраопераційними ускладненнями нефректомії і тромбектомії з НПВ є масивна кровотеча та емболія легеневої артерії фрагментами тромбу. Загальна інтраопераційна летальність становить 1,4-13%, причому фатальна емболія легеневої артерії під час тромбектомії з НПВ може виникати у 0,4-4,2% пацієнтів.

Хірургічне лікування НКТ, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ вимагає не тільки досягнення онкологічної радикальності, але й відновлення прохідності НПВ з одночасною профілактикою тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). У клінічній практиці основними засобами профілактики інтраопераційної ТЕЛА є використання балонних катетерів, кава-фільтрів та технологій штучного кровообігу, що в свою чергу супроводжується цілим рядом фатальних ускладнень. Висока вартість кава-фільтра і недоліки ендovasкулярної імплантації спонукають до пошуку більш дешевого і ефективного засобу механічної профілактики ТЕЛА. Наявність супутнього флеботромбозу при пухлинному тромбозі НПВ є можливим новим джерелом для виникнення фатальної ТЕЛА навіть у пацієнтів на догоспітальному етапі, що потребує паралельного застосування сучасної антикоагулянтної терапії та засобів механічної профілактики ТЕЛА.

Більшість робіт у даному напрямку присвячена застосуванню кардіопульмонального шунтування з зупинкою серця і без в умовах гіпотермії, що є запорукою успішного хірургічного лікування пухлинного тромбозу НПВ. Проте, новітнім напрямком у тактиці лікування хворих є втілення методик видалення пухлинних тромбів НПВ без використання апарату штучного кровообігу через лапаротомні доступи.

Недостатній рівень знань клінічної анатомії приток інфра- та супраренального відділу НПВ, функціонального стану НПВ при пухлинному тромбозі, недоліки техніки видалення пухлинних тромбів НПВ, відсутність чітких показів до об'єму резекції НПВ та відновлення ламінарного кровотоку, відсутність надійних засобів профілактики ТЕЛА спонукають до подальшого вивчення, удосконалення та розробки нових методик хірургічного лікування НКР, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ і профілактики ТЕЛА, що надає актуальності даному дисертаційному дослідженню.

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.

2. Наукова новизна одержаних результатів.

Дисертант вивчив клінічну анатомію НПВ і визначив особливості її приток у різних відділах та локалізацію безсудинних ділянок у інфраренальному і ретропечінковому сегментах НПВ.

Здобувач встановив, що клінічні прояви НКР, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ мають місце у 74,8% пацієнтів, а симптоми порушення прохідності НПВ – у 21,2% хворих.

Визначено швидкість клубочкової фільтрації здорової нирки у доопераційному та післяопераційному періодах. Встановлено, що на протязі 36 місяців після операції швидкість клубочкової фільтрації здорової нирки відповідає доопераційному рівню.

Дисертантом вперше вивчено центральну, 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 тактику та послідовність хірургічного лікування пухлинного тромбозу НПВ через лапаротомний доступ.

Вперше визначено показання до застосування парціальної апаратної каваплікації 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 і у 53,5% спостережень демонстрував автономну зляксісну пухлину з наявністю власних судин, 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.

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, і 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%. Середня тривалість життя прооперованих хворих склала 48 місяців, при однорічній виживаності 96,8%, трирічній – 68,1% і п'ятирічній – 41,3%. Задовільною була загальна якість життя у більшій половині когорти пацієнтів.

3. Теоретичне значення одержаних результатів.

Отримано нові знання клінічної анатомії НПВ і її приток, що має важливе значення для хірургії пухлинних тромбів НПВ і виконання парціальної каваплікації у інфра- та супраренальному відділах НПВ.

Визначені клінічні симптоми, функціональний стан нирок, центральної та регіональної венозної гемодинаміки при НКР, ускладненому пухлинним тромбозом НПВ.

Обґрунтовано тактику та послідовність тромбектомії з НПВ, нефректотомії, показання до застосування парціальної апаратної каваплікації в інфра- та супраренальному відділах НПВ.

Встановлено гістологічні особливості пухлинного венозного тромбу.

4. Практичне значення одержаних результатів.

Запропоновано виконувати ультразвукового дослідження НПВ та її приток всім пацієнтам з підозрою на пухлину нирки у до- та післяопераційному періодах з метою визначення венозної гемодинаміки, функціонального стану НПВ та венозних колатералей.

Доведено, що радіоізотопна динамічна нефросцинтиграфія є ефективним методом визначення роздільної функції нирок при їх пухлинному ураженні з наявністю пухлинного тромбозу НПВ.

При пухлині правої нирки рекомендовано операційний доступ – лапаротомія за типом «шеврон», при пухлині лівої нирки – лапаротомія за типом «мерседес».

При пухлинних тромбах ниркової вени рекомендовано дотичне їх відсікання від НПВ з ушиванням атравматичним шовним матеріалом останньої, а не пригирлова перев'язка ниркової вени.

При правобічному ураженні нирки пухлиною рекомендовано застосовувати нефректомію з адреналектомією та паракавальною лімфодисекцією; при лівобічному – нефректомію з адреналектомією та парааортальною лімфодисекцією.

При лівобічному пухлинному тромбозі лівої ниркової вени з імплантаційним тромбом необхідно переміщувати через вікно у брижі тонкої кишки і видаляти одним блоком з лівою ниркою.

При піддіафрагмових та інтраперикардних локалізаціях імплантаційного тромбу рекомендовано застосовувати методики piggyback чи «liver-hanging» мобілізації печінки, маневр Pringle з T-подібною чи циркулярною діафрагмотомією, з наступною тромбектомією.

У випадку інвазії пухлинного тромбу у стінку НПВ рекомендовано виконувати резекцію її стінки з наступними варіантами реконструкції: ушивання дефекту судини, якщо звуження просвіту не перевищує 1/3 окружності; вшивання заплати, якщо звуження просвіту відбулося на 1/2 окружності; протезування, якщо звуження просвіту перевищує 2/3 окружності.

Запропоноване виконання парціальної апаратної плікації у інфра- та супраренальному відділах НПВ залежно від локалізації тромботичного ураження НПВ, властивостей пухлинного тромбу і наявності поєданого флеботромбозу, що не погіршує показники центральної та регіональної венозної гемодинаміки.

У результаті наукових досліджень розроблено та впроваджено у практичну діяльність органів охорони здоров'я: спосіб профілактики тромбоемболії легеневої артерії 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).

За результатами дисертаційного дослідження видано інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 83-2018 «Хірургічна профілактика тромбоемболії легеневої артерії при тромбозах нижньої порожнистої вени».

5. Впровадження матеріалів дисертаційної роботи.

Розроблена в процесі дисертаційного дослідження лікувально-діагностична програма використовується в 15 хірургічних клініках України та одній за кордоном, і в одному вищому навчальному закладі України.

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

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 52 наукові роботи, (4 з яких – одноосібно), з яких 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.

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

Дисертаційна робота ґрунтується на результатах обстеження і хірургічного лікування 127 хворих з НКР, ускладненим пухлинним тромбозом НПВ та анатомічному дослідженні НПВ і її приток проведеному на 27 трупах у результаті аутопсії.

Залежно від рівня поширення пухлинного тромбу у НПВ та проведеного хірургічного лікування, пацієнти були поділені на наступні групи: I група (n=50) – хворі з нульовим рівнем пухлинного тромбозу НПВ, у тому числі: I А група (n=7) – хворі з нульовим рівнем пухлинного тромбозу НПВ та низхідним флеботромбозом ілеофemorального сегменту НПВ, яким була виконана нефректомія з тромбектомією та каваплікація у інфраренальному відділі НПВ; I Б група (n=43) – хворі з нульовим рівнем пухлинного тромбозу НПВ, яким була виконана нефректомія з тромбектомією без каваплікації. До II групи (n=77) включено хворих з I-IV рівнями пухлинного тромбозу НПВ, у тому числі: II А група (n=17) – хворі з I-IV рівнями пухлинного тромбозу НПВ, 10 з яких мали низхідний флеботромбоз ілеофemorального сегменту НПВ, яким була виконана каватромбектомія, нефректомія та каваплікація у інфраренальному відділі НПВ; II Б група (n=17) – хворі з I-IV рівнями пухлинного тромбозу НПВ, 8 з яких мали низхідний флеботромбоз ілеофemorального сегменту НПВ, яким була виконана каватромбектомія, нефректомія та каваплікація у супраренальному відділі НПВ; II В група (n=43) – хворі з I-IV рівнями

пухлинного тромбозу НПВ, яким була виконана каватромбектомія, нефректомія без каваплікації.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням програм Microsoft Excel 2010 та R 3.4.3 у середовищі Windows. Обчислено середні значення кожного з відносних показників з визначенням стандартного відхилення та довірчого інтервалу. Усі відносні ознаки оцінено на предмет подібності до нормального розподілу за критерієм Shapiro-Wilk's, і у разі неможливості відхилити нульову гіпотезу про нормальність в порівнюваних групах використано методи параметричної статистики (t-критерій Стьюдента у модифікації Уелча, кореляційний метод Пірсона). Також використано методи непараметричної статистики (критерій Манна-Уїтні, кореляційний аналіз за Спірменом). Парні кореляції з участю порядкових ознак обчислено за методом Спірмена. Розподіли номінальних ознак у двох та більше групах порівняно за допомогою критерія хі-квадрат (χ^2). Криві виживаності розраховано за Kaplan-Meier з використанням цензурованих даних. Для порівняння виживаності у різних групах застосовано log-rank test. Вплив віку пацієнтів на післяопераційну виживаність вивчено методом Cox regression. Візуалізацію регресійних коефіцієнтів моделі Кокса здійснено за методом Karvanen та Harrell. Уніваріантний аналіз здійснено для вивчення асоціацій між традиційними і потенційними прогностичними чинниками і виживаністю. Статистично значущі параметри при уніваріантному аналізі було досліджено за допомогою мультиваріантного аналізу.

Дисертаційна робота надрукована на 478 сторінках машинописного тексту (основний обсяг становить 391 сторінку), 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).

Відповідно до мети та завдань дисертаційного дослідження опрацьовано структуру, визначено об'єкт і предмет дослідження, комплекс клінічних, лабораторно-інструментальних, морфологічних та анатомічних досліджень.

У анотаціях на українській і англійській мовах дисертант у стислій і доступній формі наводить результати обстеження і лікування 127 хворих НКР, ускладненим пухлинним тромбозом НПВ та результати анатомічного дослідження НПВ і її приток виконаного на 27 трупах.

У вступі чітко сформульовані актуальність, мета, завдання, об'єкт та предмет дослідження, наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача. Основні положення дисертаційної роботи апробовано на 28 науково-практичних конференціях в Україні і одній – за кордоном.

Зауважень до розділу «Вступ» – немає.

У розділі 1 «Сучасний стан проблеми пухлинного тромбозу нижньої порожнистої вени при нирково-клітинному раку та його хірургічному лікуванні (огляд літератури)» проведено огляд літератури 228 джерел, з яких 68 – кирилицею, 160 – латиною.

Розділ надруковано на 53 сторінках машинописного тексту і складається з 8 тематичних підрозділів, які об'єктивно висвітлюють досягнення та існуючі недоліки у діагностиці, хірургічному лікуванні НКР, ускладненого пухлинним венозним тромбозом та профілактиці ТЕЛА. Кожен підрозділ завершено коротким висновком присвяченим актуальності дослідження. У кінці розділу дисертант сформулював 5 не вирішених завдань діагностики, хірургічного лікування та профілактики ТЕЛА при НКР, ускладненому пухлинним венозним тромбозом.

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 «Матеріал та методи дослідження», написано на 41 сторінці, побудовано традиційно і містить 4 підрозділи.

Проведено детальну характеристику досліджуваних хворих за віковими групами, статтю, локалізацією пухлини нирки та рівнем пухлинного тромбозу НПВ, стадією раку нирки за класифікацією TNM; обґрунтовано поділ на групи з врахуванням рівня пухлинного тромбозу НПВ, наявності низхідного флеботромбозу, каваплікації та її рівня.

Детально охарактеризовано методики інструментальних та апаратних методів обстеження хворих досліджуваних груп, наведено розрахункові формули.

Наведено різновиди та об'єм хірургічних втручань виконаних у хворих досліджуваних груп. Оцінку післяопераційних ускладнень проведено за класифікацію Clavien-Dindo, оцінку якості життя – за загальними анкетами-опитування MOS SF-36.

Дисертантом детально описано техніку плікації НПВ у інфра- та супраренальному відділах за допомогою апарату УКБ-25-1, на що отримано патент України на корисну модель за № 127528. Наведено авторські схеми каваплікації у різних відділах НПВ.

Наведено характеристику морфологічного дослідження операційного матеріалу. Для гістологічної характеристики пухлин нирки і пухлинних тромбів застосовано Міжнародну гістологічну класифікацію Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я 2004 року, та систему ядерної градації за Фурман.

У третьому підрозділі детально описано методику анатомічного дослідження НПВ та її приток, яке було проведено на 27 трупах. Анатомічне дослідження виконано дисертантом особисто.

Останній підрозділ присвячено характеристиці методів статистичного дослідження застосованого серед досліджуваних груп пацієнтів.

Розділ добре ілюстровано фотографіями, схемами, діаграмою та представлено інформативними таблицями.

У кінці розділу дисертант сформулював 11 висновків, які його узагальнюють. Представлено список з 11 наукових робіт у яких опубліковані основні результати дослідження.

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

Розділ 3 «Результати анатомічного дослідження нижньої порожнистої вени та її приток» викладено на 18 сторінках. Це теоретичний розділ дисертації, який присвячено анатомічному дослідженню нижньої порожнистої вени та її приток.

Дисертантом представлено результати фізичних вимірів довжини, ширини (діаметру) досліджуваних 6 сегментів НПВ, варіанти просторового оточення НПВ печінкою. Визначено, що у ретропечінковий сегмент НПВ впадає від 7 до 23 різних за діаметром печінкових вен, окрім головних печінкових вен. Встановлено, що у 63% випадків існує вільна від судин ділянка НПВ, довжиною 10-18 мм (медіана – 13,1 мм), яка знаходиться між головними та задніми печінковими венами.

Визначено, що у інфраренальному відділі НПВ локалізується від 2 до 8 парних поперекових вен, які у 92,6% випадків зливаються і впадають одним спільним стовбуром у НПВ.

Визначено середній діаметр спільної поперекової вени (медіана 5,2 мм), і вказано, що спільна поперекова вена при такому діаметрі може бути потенційним джерелом інтраопераційної кровотечі під час тромбектомії з НПВ.

Встановлено, що в інфраренальному сегменті НПВ існує аваскулярна ділянка довжиною 13-25 мм (медіана – 17,8 мм), яка знаходиться нижче гирла правої ниркової вени.

Результати анатомічного дослідження НПВ мають важливе практичне значення при технічних моментах тромбектомії з НПВ та каваплекції.

Розділ наповнено таблицями, добре ілюстровано фотографіями, схемами.

У кінці розділу сформульовано 6 об'єктивних висновків за результатами дослідження. Наведено список з 5 опублікованих робіт за результатами дослідження.

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

Розділ 4 «Результати клінічних та апаратних методів дослідження» викладено на 56 сторінках, складається з двох підрозділів.

У першому підрозділі дисертант проаналізував результати клініки та лабораторної діагностики НКР, ускладненого пухлинним венозним тромбозом. Аналізу піддано великий масив клінічної інформації, яку

проаналізовано за двома напрямками: з погляду на прояв пухлини нирки та з погляду на порушення прохідності НПВ в результаті пухлинного тромбозу.

Встановлено, що НКР, ускладнений пухлинним тромбозом НПВ мав клінічні прояви у 74,8% пацієнтів. Причому, НКР, ускладнений пухлинним тромбозом НПВ I-IV рівнів (II група) проявлявся значно частіше клінічними симптомами, ніж НКР, ускладнений пухлинним тромбозом нульового рівня (ниркова вена) (I група) ($p=0,00044$). У хворих з пухлинним тромбозом НПВ поєднаним з низхідним флеботромбозом клубово-стегнового сегментів НПВ клінічні симптоми порушення прохідності НПВ зустрічалися значно частіше, ніж у хворих без супутнього флеботромбозу ($p=0,0089$). У хворих (25,2%) з безсимптомним перебігом, пухлина нирки та пухлинний венозний тромб було виявлено випадково під час ультразвукових та рентгенологічних методів обстеження з приводу будь-яких захворювань.

У загальному та біохімічному аналізі крові найбільш частими змінами були анемія і еритропенія (20,5%), лейкоцитоз (19,7%), зростання ШОЕ (66,9%); підвищення рівня креатиніну – у 18,9%, амінотрансфераз – у 10,2%, білірубину – у 4,7%, калію – у 2,4%, цукру – у 7,1% хворих. Лабораторне дослідження згортуючої системи крові продемонструвало, що вкорочення активованого часткового тромбoplastинового часу було у 15,0%, вкорочення протромбінового часу плазми і протромбінового індексу у 13,4% пацієнтів. У 38,6% хворих виявлено підвищення загального фібриногену.

У другому підрозділі представлено результати апаратних методів дослідження нирково-клітинного раку, ускладненого пухлинним венозним тромбозом та функціонального стану нирок, центральної і регіональної венозної гемодинаміки.

Встановлено, що пухлинні тромби ниркової вени у переважній більшості (96,0%) мали оклюзійний характер, тоді як тромби НПВ – флотуючий (89,6%) характер ($p<0,00001$). Оклюзійні тромби призводили до більш вираженого збільшення поперечного і передньо-заднього розмірів НПВ, ніж флотуючі і пристінкові тромби (різниця статистично значима; $p=0,00010$ - $p=0,0053$). При цьому, показники центральної гемодинаміки у хворих з пухлинним тромбозом НПВ суттєво не відрізнялися від норми.

Виявлено зміни локальної венозної гемодинаміки у вигляді зниження лінійної швидкості кровотоку вище і нижче тромбу у НПВ при оклюзійному і флотуючому тромбозі. При оклюзійному тромбозі ці показники були значно нижчими, ніж при флотуючому (14,3 см/сек і 24,3 см/сек, відповідно; $p<0,00001$ та 8,9 см/сек і 15,5 см/сек, відповідно; $p=0,00039$).

Встановлено, що загальна швидкість клубочкової фільтрації була значно вищою у хворих першої, ніж другої групи (медіана 89,1 мл/хв. і 74,3 мл/хв., відповідно; $p<0,00001$). При пухлинному тромбозі НПВ відбувалося більш значне зниження швидкості клубочкової фільтрації, ніж при пухлинному тромбозі ниркової вени ($p<0,00001$).

Доведено, що специфічність, чутливість і ефективність УЗД пухлинного тромбозу НПВ склала 98,4%; 94,5%; 95,3%; відповідно; МСКТ – 99,1%; 100%; 97,5%; відповідно; МРТ – 100% для кожного параметру.

Розділ добре ілюстрований фотографіями, рисунками. Отримані результати представлені в інформативних таблицях.

У кінці розділу сформульовано 16 інформативних висновків, наведено список з 10 опублікованих 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» викладено на 52 сторінках і складається з 5 підрозділів.

Це основний розділ дисертації в якому детально представлено застосовану техніку хірургічного лікування НКР, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ та парціальній апаратній кавалікації.

Завершуючим моментом розділу є формулювання своєрідного алгоритму у вигляді основних принципів хірургії НКР, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ, що має важливе практичне значення:

- достатній хірургічний доступ позбавлений телескопічного ефекту для забезпечення повної ревізії органів черевної порожнини і заочеревинного простору з двох боків від хребта та при необхідності легко доповнюватися проникненням у грудну порожнину, що забезпечує двобічна підреброва лапаротомія у модифікації за типом “шеврон” чи “мерседес”;

- повна мобілізація дванадцятипалої кишки за Кохер; мобілізація по правому приободовокишковому каналу по лінії Тольда сліпої, висхідної ободової кишок та печінкового згину ободової кишки (прийом Каттеля-Брааша);

- повний контроль НПВ у інфра-, інтер- та супраренальному відділах, а при потребі – у під- та наддіафрагмовому відділах, що досягається методом мобілізації НПВ;

- парааортальна, паракавальна лімфодисекція (важливий момент для патоморфологічного стадіювання онкопроцесу);

- мобілізація печінки за методикою piggyback чи «liver-hanging», застосування маневру Pringle та розсічення сухожильного центру діафрагми з наступним “здоюванням” тромбу у ретро- чи підпечінковий відділ НПВ при III-IV рівнях пухлинного тромбозу НПВ;

- тромбектомія з НПВ без резекції чи з площинною або циркулярною резекцією НПВ, з накладанням пристінкового шва чи латки, або протезування зі збереженням циліндричної форми НПВ і ламінарного кровотоку;

- першочерговий контроль ниркової артерії під час нефректомії не має принципового значення, ниркова артерія може бути перев’язана після відсічення ниркової вени;

- при лівобічному пухлинному тромбозі виконується мобілізація по лівому приободовокишковому каналу по лінії Тольда низхідної ободової і сигмоподібної кишок, селезінкового згину ободової кишки (прийом Метокса), що доповнюється мобілізацією селезінки і хвоста підшлункової залози. Мобілізація органів “en blok” попереджає їх ятрогенне ушкодження і значно покращує доступ у лівий заочеревинний простір;
- радикальна правобічна нефректомія з повним видаленням правої НВ, при потребі іпсилатеральна адреналектомія;
або
- радикальна лівобічна нефректомія з повним видаленням лівої НВ через вікно у брижі тонкої кишки під верхньою брижовою артерією, при потребі іпсилатеральна адреналектомія;
- парціальна апаратна плікація у інфраренальному чи супраренальному відділі НПВ з метою профілактики ТЕЛА;
- ретельний інтраопераційний гемостаз та прецизійне препарування анатомічних структур з метою ідентифікації венозних колатералей та при потребі перев’язування останніх;
- застосування при потребі симультанних операцій спрямованих на видалення солітарних метастазів, ятрогенно ушкоджених органів, ліквідацію супутньої хірургічної патології органів черевної порожнини;
- раціональне дренивання правого та лівого заочеревинних просторів;
- відновлення зв’язкового апарату печінки та ушивання післяопераційної рани.

Таким чином, застосування вище перерахованого алгоритму лікування хворих забезпечило ефективність хірургічного лікування пацієнтів на НКР, ускладнений пухлинним тромбозом НПВ в умовах без застосування апарату штучного кровообігу і зупинки серця.

Дисертантом сформульовано наступні показання до застосування парціальної апаратної плікації:

1. Каваплікація в інфраренальному відділі застосовується після відкритого видалення пухлинного тромбу НПВ будь-якого рівня поширення без ознак інвазії, при наявності низхідного флеботромбозу ілеофеморального сегменту НПВ.

2. Каваплікація у супраренальному відділі НПВ застосовується:

- після відкритого видалення пухких тромбів НПВ, схильних до фрагментації;
- після відкритого видалення фрагментованих тромбів НПВ;
- після відкритого видалення протяжних ретропечінкових, піддіафрагмових чи наддіафрагмових тромбів НПВ, що супроводжується значним механічним ушкодженням інтими НПВ під час тромбектомії;
- після відкритого видалення протяжних фіксованих тромбів НПВ, що супроводжується резекцією стінки НПВ чи значним ушкодженням інтими останньої.

Розроблений спосіб парціальної апаратної плікації у інфраренальному чи супраренальному відділі НПВ є ефективним засобом механічної профілактики ТЕЛА, простим і дешевим у застосуванні і забезпечив профілактику ТЕЛА у 100% хворих.

У розділі наведено 2 інформативні клінічні випадки, наглядні інтраопераційні фотографії, схеми етапів оперативних втручань.

За результатами розділу сформульовано 15 висновків, які інформативно його узагальнюють. Представлено список з 34 опублікованих робіт за результатами дослідження. Серед наукових здобутків – 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.

Розділі 6 «Загальні результати хірургічного лікування нирково-клітинного раку, ускладненого пухлинним венозним тромбозом та механічної профілактики тромбоемболії легеневої артерії за допомогою парціальної апаратної каваплікації» викладено на 40 сторінках і складається з 4 підрозділів у яких представлено безпосередні, найближчі та віддалені результати лікування хворих, предиктори виживаності і якість життя пацієнтів після лікування.

Дисертантом визначено і проаналізовано медіану загального часу операції у хворих досліджуваних груп. Так, медіана загального часу операції склала 179,1 (115-292) хвилин. Встановлено кореляційний зв'язок між часом операції і рівнем пухлинного тромбозу НПВ ($p < 0,05$). Показано, що каваплікація у інфраренальному відділі НПВ не впливала на продовження тривалості операції ($p > 0,05$), тоді як каваплікація у супраренальному відділі НПВ достовірно подовжувала тривалість операції у порівнянні з традиційним хірургічним лікуванням ($p_{\text{ІВ-ІВ}} = 0,036$).

Медіана об'єму крововтрати при всіх операціях у хворих обох груп склала 1080,2 (450-2250) мл. Встановлено кореляційний зв'язок між середнім об'ємом крововтрати і рівнем пухлинного тромбозу НПВ ($p < 0,00001$). Найбільший об'єм крововтрати був у хворих з I-IV рівнями пухлинного тромбозу НПВ, яким виконували каваплікацію у супраренальному відділі НПВ (II Б підгрупа), меншим він був при виконанні каваплікації у інфраренальному відділі НПВ (II А підгрупа) і ще меншим – у пацієнтів без каваплікації (II В підгрупа) ($p_{\text{ІА-ІБ}} = 0,077$; $p_{\text{ІА-ІВ}} = 0,019$; $p_{\text{ІБ-ІВ}} = 0,00045$; відповідно).

Застосування тактики швидкого відновлення кровотоку у НПВ продемонстровано у середньому часі перетискання гепатодуоденальної зв'язки при застосуванні маневра Pringle – 12,0 хвилин та середньому часі перетискання контрлатеральної ниркової вени – 18,2 хвилин.

Хірургічне лікування мало радикальний характер у 98,0% хворих з локалізацією тромбу у нирковій вені (I група) і у 92,2% пацієнтів з пухлинним тромбозом НПВ I-IV рівнів (II група). У решти пацієнтів I і II групи хірургічне лікування мало циторедуктивний характер (у 2,0% і у 7,8% пацієнтів, відповідно).

У жодного хворого не було зафіксовано інтраопераційної смертності чи ТЕЛА під час операції і в різні терміни післяопераційного періоду.

Загальна післяопераційна летальність склала 0,8%.

Легкі післяопераційні ускладнення (I-II ступінь) зафіксовано у 20,5% хворих, тяжкі (III-V ступінь) – у 3,9% пацієнтів.

Тромбектомія з НПВ позитивно впливала на відновлення показників центральної та регіональної гемодинаміки, а қаваплікація виконана в інфра- чи супраренальному сегментах НПВ не впливала на погіршення цих показників.

Результатом застосованої тактики хірургічного лікування НКР є отримані задовільні показники середньої тривалості дожиття пацієнтів обох груп – 48 місяців, при однорічній виживаності – 96,8%, трирічній – 68,1%, п'ятирічній – 41,3%, та задовільні показники якості життя хворих, що вказує на ефективність застосованої методики хірургічного лікування.

Підданий аналізу цифровий матеріал представлено у інформативних таблицях, рисунках. Розділ ілюстровано фотографіями.

Розділ завершено формулюванням 15 інформативних висновків та списком з 8 опублікованих 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 қаваплікації» – немає.

Розділ 7 «Патоморфологічна характеристика нирково-клітинного раку, ускладненого пухлинним тромбозом нижньої порожнистої вени» викладено на 27 сторінках, складається з двох підрозділів у яких представлено макроскопічну та мікроскопічну характеристику пухлин нирки і пухлинних венозних тромбів.

Дисертант визначив розміри пухлин нирок і отримав кореляційний зв'язок між розміром пухлини і рівнем поширення пухлинного тромбу по НПВ ($t=-5,2$, $p<0,00001$). Тоді як, поширення пухлини нирки за межі фіброзної капсули нирки у навколониркову жирову клітковину чи у іпсилатеральний наднирник або поперековий м'яз не корелювало з рівнем поширення пухлинного тромбу по НПВ ($\chi^2=1,75$, $p=0,19$ чи $\chi^2=0,15$, $p=0,70$, відповідно).

Доведено, що значно довшими були пухлинні тромби, які походили з лівої нирки і локалізувались у лівій нирковій вені, ніж правобічні пухлинні тромби ($p_{п-л}=0,00004$). Проте, середня загальна довжина тромбів НПВ, з урахуванням довжини тромбу правої чи лівої ниркової вени була однаковою при правобічному і лівобічному тромбозі ($p_{п-л}=0,12$).

Встановлено, що паторфологічно пухлинний тромб завжди відповідав морфологічній формі раку нирки.

Здобувач довів, що пухлинний тромб представляє собою автономну злоякісну пухлину з власними судинами, що його живлять. Встановлено, що у 47,2% випадків тромб інвазує венозну стінку.

Результати даного розділу наочно закріплені у інформативних таблицях, фотографіях.

Завершено розділ сформульованими 11 висновками. Наведено список з 3 робіт опублікованих за результатами дослідження.

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

Розділ 8 «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» викладено на 29 сторінках. Розділ побудовано за традиційною схемою: стисло наведена інформація про мету, завдання дослідження, аналіз отриманих результатів.

Зауважень до розділу 8 «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» – немає.

Висновки логічно завершують дисертаційну роботу, відповідають на поставлені завдання дисертаційного дослідження є обґрунтованими, достовірними і мають важливе теоретичне та практичне значення.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

У роботі виявлені деякі стилістичні помилки, скорочення у назві таблиць та рисунків, які жодною мірою не знижують наукової цінності роботи і не впливають на результати дослідження.

Питання, які виникли при ознайомленні з дисертаційною роботою і потребують додатково роз'яснення:

1. Чи були випадки смертності у віддаленому післяопераційному періоді від тромбоемболії легеневої артерії у хворих, яким було застосовано каваплікацією та у хворих, яким не виконувалась каваплікація?
2. Яке лікування у післяопераційному періоді отримували хворі з низхідним флеботромбозом клубово-стегнового сегменту?

9. Висновки.

Дисертаційна робота Бойка Сергія Олександровича «Профілактика тромбоемболії легеневої артерії при хірургічному лікуванні нирково-клітинного раку» є завершеною, самостійною науковою працею, яка

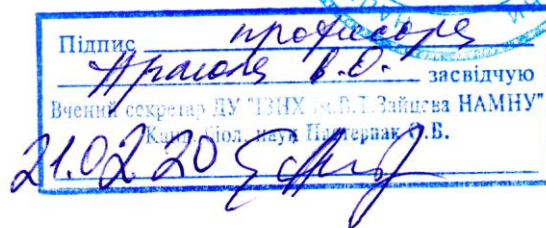
виконана на сучасному науково-методичному рівні і вирішує актуальну наукову проблему – покращення результатів хірургічного лікування хворих на нирково-клітинний рак, ускладнений пухлинним тромбозом нижньої порожнистої вени.

Робота відповідає 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.) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор Бойко Сергій Олександрович заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

**Офіційний опонент,
доктор медичних наук, професор,
завідувач відділенням гострих
захворювань судин ДУ «Інститут
загальної і невідкладної хірургії
ім. В.Т. Зайцева» НАМН України**



В.О. Прасол



*Відзнак офіційного опонента
нарішувати у спец. форм. 02.03.2020р.
Вчений секретар ДУ О.В. Катеринська*