

ВІДГУК

офіційного опонента Гончара Михайла Григоровича 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, 222 - медицина.

1. Актуальність теми і зв'язок з науковими програмами.

За останні 20 років значно зросла частота захворюваності населення України раком нирки і на даний час становить 2-3% всіх онкологічних захворювань. Особливістю його перебігу є здатність до судинного поширення по просвіту ниркової та нижньої порожнистої вени аж до правого передсердя, що, в свою чергу, загрожує розвитком тромбоемболії легеневої артерії. Остання, в більшості випадків, розвивається інтраопераційно під час тромбектомії з порожнистої вени (0,4-4,2%). Паралельно з цим, при мобілізації нижньої порожнистої вени і печінки часто виникає масивна кровотеча. Все це приводить до летальних наслідків у 1,4 - 13% випадків.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри хірургічних хвороб ДВНЗ “Ужгородський національний університет” з держбюджетної тематики “Методи прямої та непрямої 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. Ступінь обгунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформованих у дисертації, їх достовірність і новизна.

Докторська дисертація Сергія Олександровича займає 478 сторінок машинописного тексту (основний обсяг роботи становить 391 сторінку). Дисертація ілюстрована 49 таблицями та 109 рисунками (92 фотографії, 16 схем, 1 діаграма). Список використаної літератури включає 228 джерел (68 кирилицею, 160 латиною).

Дисертація побудована по загальноприйнятій схемі і складається з наступних розділів:

Анотація (14 сторінок), у якій в стислій формі, на ґрунті обстеження та лікування 127 хворих з нирково-клітинним раком, ускладненим пухлинним тромбозом НПВ наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми покращення результатів хірургічного лікування хворих даної категорії, шляхом розробки раціональної хірургічної тактики, що передбачає нефректомію, тромбектомію з НПВ, та парціальну апаратну каваплікацію для профілактики тромбоемболії легеневої артерії.

Додатково проведено анатомічне дослідження НПВ і печінки на 27 трупах, для вивчення варіантів розташування НПВ з її гілками і поперекових вен.

Вступ (13 сторінок), в якому підкреслені невирішені питання лікування НКР, а саме: створення належних умов для контролю під час втручання за верхівкою тромбу, не розпрацьована техніка та послідовність хірургічних етапів у залежності від локалізації пухлини та тромбу, не визначені анатомічні особливості гілок інфра-, інтер- і супраренальних відділів НПВ та об'єму лімфодисекції в залежності від сторони ураження.

В цьому розділі відображено зв'язок роботи з науковими програмами Ужгородського національного університету, мета і задачі дослідження, наукова новизна отриманих результатів, їх практичне значення, особистий внесок здобувача, апробація роботи і публікації, кількість яких перевищує необхідний мінімум і складає 52 наукові роботи (4 одноосібно), 34 статті, 27 у фахових виданнях рекомендованих ДАК МОН України, 6 - у виданнях включених до міжнародної науково-метричної бази Scopus, 14 - у виданнях включених до міжнародних 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.

Результати дисертаційної роботи пройшли апробацію на 31 з'їзді і науково-практичних конференціях.

Літературний огляд (43 сторінки) складається з 8 підрозділів. Перший з них присвячений сучасному стану проблеми пухлинного тромбозу НПВ при НКР та його хірургічному лікуванні. Приводяться статистичні дані, які свідчать, що якихось прогресивних результатів за останні 20 років не було досягнуто.

В другому підрозділі Сергій Олександрович описує клінічну анатомію гілок НПВ за даними літератури. Він приходить до висновку, що деякі питання анатомії поперекових і печінкових вен суперечливі, особливо це стосується характеристики характеру, відстані та просторової орієнтації впадіння цих вен у НПВ.

Наступний розділ присвячений існуючим класифікаціям пухлинного тромбозу нижньої порожнистої вени. Автор описав 9 класифікацій і аналізуючи їх прийшов до висновку, що не існує єдиної класифікації, яка б висвітлила всі можливі анатомічні, патофізіологічні і морфологічні характеристики пухлинного процесу.

Третій підрозділ присвячений діагностиці нирково-клітинного раку, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ. Найбільше уваги приділено УЗД-діагностиці, яка, на думку автора, є базовим методом для візуальної діагностики, тому що він доступний, неінвазивний, має високу роздільну здатність, зображення викладається у режимі реального часу, забезпечує добру візуалізацію судин та їх вмісту з можливістю функціонального стану судин, можливістю дослідження порожнин серця, легко і швидко відображає результат, відсутністю іонізуючого випромінювання, можливістю багаторазового використання, не застосовуються токсичні нефроконтрастні речовини. Приведені покази до застосування спіральної КТ і її недоліки. МРТ і мультиспіральної комп'ютерної томографії, чутливість якої становить 100%, а специфічність - близько 90%. Коротко розглянуті радіонуклідні методи для вивчення функціонального стану нирок та їх судин, реносцинтиграфія, яка за чутливістю та специфічністю конкурує з мультиспіральною КТ. Розглянуті питання застосування з діагностичною метою радіоізотопної динамічної нефросцинтиграфії, визначення швидкості клубочкової фільтрації, радіоізотопної флебосцинтиграфії, рентгенконтрастної флебосцинтиграфії.

В 4 підрозділі описана клініка пухлинного тромбозу НПВ при НКР, яка має два напрямки формування клінічних симптомів: перший - зумовлений наявністю основної патології у вигляді пухлини нирки і другий - виникає внаслідок утворення тих чи інших елементів обструкції у системі НПВ, що сприяє формуванню колатерального кровоплину.

Наступний підрозділ присвячений хірургічному лікуванню НКР, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ. Розділ досить об'ємний (12 сторінок). Після короткого історичного вступу автор в подробицях розбирає різні способи доступу, методи обробки ниркової артерії, видаленню тромбів з НПВ, мобілізації печінки, резекції і реконструкції НПВ. В той же час, як констатує автор, цілий ряд особливостей виконання операції залишається дискутабельним.

В 6 підрозділі описані методи хірургічного лікування тромбоемболії легеневих артерій при НКР. Розглянуті питання причин інтраопераційних ускладнень у вигляді ТЕЛА, деякі шляхи профілактики ТЕЛА, застосування апарату штучного кровообігу.

7 підрозділ саме і присвячений одному з методів профілактики ТЕЛА - плікації НПВ. Розглянуті покази до застосування різних механічних методів перешкод на шляху відтоку крові по НПВ.

Останній підрозділ містить методи консервативної профілактики ТЕЛА, які, в основному, полягають у застосуванні антикоагулянтної терапії.

В розділі 2. Матеріали і методи досліджень (40 сторінок) приводиться розподіл хворих по віку і статі, по показникам загального стану за шкалою ECOG, за рівнем поширення тромбу у НПВ згідно класифікації клініки Мейо. Згідно з останньою всі пацієнти були розділені на 5 груп. Стадію пухлинного процесу визначали за міжнародною класифікацією TNM.

Всім пацієнтам при поступленні виконувалися загально-клінічні та біохімічні аналізи, коагулограма та інструментальні методи дослідження: УЗД нирок і НПВ, доплерографію, визначали швидкість параметрів руху крові в НПВ, функціональний стан нирок за допомогою радіоізотопних методів дослідження, проводили флєбосцинтиграфію, мультиспіральну комп'ютерну томографію, рентген-контрасну флєбографію.

Усі 127 хворих були прооперовані. Об'єм хірургічних втручань був різний: нефректомія разом з нирковою веною виконана всім, крім того виконували тромбектомію з НПВ без і з протезуванням, заочеревинну лімфодисекцію, іпсилатеральну адренектомію, спленектомію, атипovu резекцію печінки, холецистектомію, парціальну апаратну каваплікацію. В 92,2% випадків операції носили радикальний характер. Цей підрозділ добре ілюстрований і дає повне уявлення про виконані маніпуляції.

Проводили патоморфологічне дослідження пухлин нирки, тромбів, НПВ і НВ, лімфатичних вузлів. Видалений операційний матеріал попередньо вивчали макроскопічно. Особлива увага приділялася виявленню у пухлині прогностично несприятливих факторів, таких як саркоматоїдні зміни, запальна інфільтрація, явища ангіогенезу, вогнища некрозу.

Анатомічне дослідження особливостей будови НПВ та її гілок проводилось на 27 трупах померлих, що дало можливість детально вивчити як передню, так і задню стінку НПВ. Отримані дані зображені на оригінальних рисунках.

Всі отримані дані були статистично оброблені.

Результати клінічних та апаратних методів дослідження були представлені в 4 розділі (56 сторінок). Автор описує 21 симптом, характерний для НКР, ускладненого пухлинним венозним тромбозом. За результатами клінічного аналізу крові найбільш частими змінами були анемія і еритропенія (20,5%), лейкоцитоз (19,7%), зростання ШОЕ (66,9%). При біохімічних

дослідженнях крові констатовано підвищення рівня креатиніну (18,2%), амінотрансфераз (10,2%), білірубину (4,7%), цукру (7,1%).

Пухлинні тромби ниркової вени мали, як правило, оклюзійний характер (96,0%), тоді як НПВ – флотуючий (89,6%).

Специфічність, чутливість і ефективність УЗД пухлинного тромбозу НВ склала 92,9%, 82,7%, 83,5% відповідно, а пухлинного тромбозу НПВ – 98,4%, 94,5%, 95,3% відповідно.

Специфічність, чутливість і ефективність методів МСКТ і МРТ при діагностиці НКР і пухлинного венозного тромбозу практично досягали 100%.

5 розділ роботи (53 сторінки) присвячений особливостям лікування НКР і його тромботичним ускладненням. На початку розділу автор описує різні доступи в залежності від мети операції і сторони поширення, проникнення в заочеревинний простір, мобілізацію НВ, НПВ, селезінки, печінки, лімфодисекцію, техніку видалення тромбу та відновлення цілісності НПВ. Наглядно описує методику piggyback, liver-hanging, маневр Pringle і детально виділення супрадіафрагмальної ділянки НПВ, етапи тромбектомії. Описана техніка механічної профілактики ТЕЛА за допомогою парціальної апаратної каваплікації як в інфраренальному відділі НПВ так і в супраренальному. Розроблені покази до виконання інфра- чи супраренальної каваплікації і ускладнення під час операції.

Цей розділ, власно кажучи, квінтисенція дисертаційної роботи. Він добре ілюстрований інтраопераційними фотографіями і схематичними малюнками. Читається легко, із зацікавленістю.

6 розділ (40 сторінок) - це безпосередні, найближчі та віддалені результати лікування хворих. Результати спостереження показали, що тривалість операції в середньому складає 180 хвилин і залежала в основному від рівня пухлинного тромбозу НПВ. Об'єм крововтрати в середньому склав 1080 мл і так само залежав від рівня каваплікації НПВ.

Радикальні хірургічні втручання були виконані в 98,0 - 92,2% випадків. У жодного хворого під час операції не було зафіксовано ТЕЛА або летальність.

Після тромбектомії і каваплікації зростав хвилинний об'єм кровоплину, ударний об'єм, серцевий індекс, кінцево систолічний та діастолічний об'єм, лінійна та об'ємна швидкість кровоплину.

Як показали дослідження процес прорізування скобок після каваплікації починається через 6 місяців і завершується через 12 - 18 місяців.

Тривалість життя хворих після операції дорівнювала в середньому 48 місяців. Виживання протягом року становило 96,8% випадків, протягом 3-х років - 68,1%, 5-ти років - 41,3%.

Середнє значення загального показника фізичного компоненту здоров'я було від 56,48% до 60,85%, а загального показника психологічного компоненту здоров'я - від 49,54% до 51,63%, що свідчило про задовільну якість життя у більшій половині пацієнтів.

7 розділ (22 сторінки) присвячений патоморфологічній характеристиці НКР, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ. Результати дослідження показали, що розмір первинної пухлини нирки або її тотальне ураження корелює з рівнем поширення пухлинного тромбу, у НВ у 100% випадків формувалися циліндричні оклюзійні тромби, для НПВ були більш характерні формування циліндричних тромбів з конічною верхівкою. Ретроградне поширення тромбу виявлено у 5,2% випадків. Патоморфологічно пухлинний тромб завжди відповідав патоморфологічній формі раку нирки. Інвазія пухлинного тромбу відбувалася за рахунок розшарування або розволокнення стінки вени.

В розділі 8 (29 сторінок) автор в стислій формі перерахував всі етапи проведеної роботи.

Висновків 14. Вони об'єктивні, відображають етапи проведеної роботи і відповідають поставленим завданням дослідження.

3. Значення для науки і практики, шляхи використання результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Вивчена клінічна анатомія і виконана планіметрія гілок НПВ, що сприяло зменшенню крововтрати під час операції.

Доповнена клінічна картина пухлинного тромбозу НПВ при НКР, а саме: в 74,8% випадків переважали симптоми пухлини нирки, а при порушенні прохідності НПВ вони мали місце лише в 21,2% випадків.

Доведено, що швидкість клубочкової фільтрації здорової нирки навіть через 36 місяців після операції залишається в нормі.

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

Розпрацьована та обґрунтована техніка нефректомії з каватромбектомією.

Вперше визначені покази до застосування парціальної апаратної каваплекції при НКР, ускладненому пухлинним венозним тромбозом, а саме - при механічному пошкодженні стінки вени під час каватромбектомії, наявності низхідного флеботромбозу, видаленні інфазивних і фрагментованих тромбів.

Встановлено, що патоморфологічно пухлинний тромб завжди відповідає морфологічній формі раку нирки.

Доведено, що після парціальної апаратної каваплікації через 6 місяців починається процес прорізування металевих скоб через стінку НПВ, який закінчується через 12 - 18 місяців: НПВ набуває циліндричну форму з ламінарним кровоплином.

Вперше анатомічно і фізіологічно обґрунтовано можливість парціальної апаратної плікації в інфра- та супраренальному відділах НПВ.

Встановлено, що рівень каваплікації не погіршує венозну регіонарну гемодинаміку.

Доведено, що застосована хірургічна тактика забезпечує профілактику ТЕЛА в 100% випадків.

Практичне значення одержаних результатів.

З метою визначення функціонального стану НПВ та її гілок необхідно всім пацієнтам застосовувати УЗД.

Радіоізотопна динамічна нефросцинтиграфія є ефективним методом визначення роздільної функції нирок при їх пухлинному ураженні з наявністю пухлинного тромбозу.

При пухлині правої нирки рекомендовано застосовувати оперативний доступ тиру “шеврон”, а при пухлині лівої нирки - “мерседес”.

При пухлинних тромбозах НВ рекомендовано дотичне її відсікання від НПВ з наступним ушиванням просвіту, а не гирлова перев'язка.

При ураженні правої нирки рекомендується паракавальна лімфодисекція, а при лівій - парааортальна.

При лівобічному пухлинному тромбозі ниркову вену разом з тромбом рекомендовано видаляти через вікно у брижі тонкої кишки.

При інфрадіафрагмальних та інфраперикардальних локалізаціях тромбу рекомендовано застосовувати методики “piggyback” чи “liver-hanging” мобілізації печінки, маневр “Pringle” з Т-подібною чи циркулярною діафрагмомією і наступною тромбектомією.

У випадку вrostання тромбу в стіну НПВ рекомендовано виконувати резекцію її стінки з наступними варіантами реконструкції: ушивання дефекту судини, якщо звуження просвіту не перевищує $\frac{1}{3}$ окружності; вшивання заплати, якщо звуження просвіту становить $\frac{1}{2}$ діаметру; протезування, якщо звуження просвіту перевищує $\frac{2}{3}$ окружності.

Запропонована парціальна апаратна плікація НПВ може виконуватися на різних рівнях.

У результаті наукових досліджень розроблено і впроваджено в практичну діяльність органів охорони здоров'я 4 патенти і видано 1 інформаційний лист.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в хірургічній клініці Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака; Закарпатському обласному онкологічному диспансері; Центральній міській клінічній лікарні м. Ужгорода; Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України; Державній установі “Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України”; Військово-медичному клінічному Західному регіоні (м. Львів); КУ “Одеська міська 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 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 Білорусь); навчальному процесі на медичному факультеті та факультеті післядипломної освіти Державного вищого навчального закладу “Ужгородський національний університет”.

4. Повнота викладу основних результатів дисертації у наукових фахових виданнях.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 52 наукові роботи (4 одноосібно), з яких 34 статті, 27 у фахових виданнях рекомендованих ДАК МОН України, 6 - у виданнях включених до міжнародної науково-метричної бази Scopus, 14 - у виданнях включених до міжнародних 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.

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

Робота прекрасно ілюстрована фотографіями і схематичними рисунками, що полегшує її сприйняття. Ретельно описані позитивні і негативні сторони інструментальних методів діагностики. Чітко і зрозуміло описані всі етапи операції, їх обґрунтована послідовність. Імпонує наявність висновків після кожного розділу роботи, квінтисенція описаного матеріалу.

Разом з цим, їй притаманні і помилки, які не носять принциповий характер:

- орфографічні і стилістичні помилки;
- результати анатомічних досліджень бажано звести в один розділ;

- висновків багато і їх можна значно скоротити за рахунок описової частини.

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою виникло кілька питань, які дозволять задати в плані дискусії:

1. Яка доля металевих скобок після прорізування?
2. Чому Ви пропонуєте ушивання кукси НВ, а не перев'язку?
До автореферату зауважень немає.

Висновки.

Дисертаційна робота Бойко Сергія Олександровича “Профілактика тромбоемболії легеневої артерії при хірургічному лікуванні нирково-клітинного раку” є закінченою науковою працею, в якій вирішені конкретні важливі завдання хірургічного лікування нирково-клітинного раку, ускладненого тромбозом нижньої порожнистої вени.

Аналізуючи та узагальнюючи зміст дисертаційної роботи можна заключити, що за актуальністю, науковою новизною, ступенем обґрунтованості та практичним значенням, робота відповідає вимогам п. 10 “Порядку присудження наукових ступенів”, затверджено Постановою Кабінету Міністрів України №567 (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.

Професор кафедри хірургії
стоматологічного факультету
ІФНМУ, д. мед. н., професор



Гончар М. Г.

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ	
ЗАСТУПНИК РЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ)	
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ	
24	02 2020
Підпис	<i>М. Г. Гончар</i>
Прізвище	<i>Гончар М. Г.</i>

*Відгук офіційно введено
наріччю у спис. раку 05.03.2020р.
О.В. Климчук*