

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Корсака В'ячеслава Васильовича**

**на дисертаційну роботу Терлецького Івана Ростиславовича “Сучасні
аспекти комплексного лікування хворих на хронічні виразки нижніх
кінцівок атеросклеротичного та діабетичного генезу”,**

подану до спеціалізованої вченої ради Д 35.600.01 у Львівському
національному медичному університеті імені Данила Галицького на
здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю
14.01.03 - хірургія

Актуальність теми. Лікування хронічних виразок нижніх кінцівок є однією з важливих проблем сучасної хірургії. Нині істотно поглиблені уявлення про патогенетичні основи виникнення та перебігу ранового процесу, удосконалені та розширені варіанти оперативного та консервативного методів лікування, зокрема, розроблені понад 3000 засобів і перев'язувальних матеріалів для різних типів ран. Проте, незважаючи на наявність великого розмаїття препаратів і методів системної та локальної дії, частка незадовільних результатів лікування цієї категорії хворих досі є надто великою, що становить загрозу, як для пацієнтів, так і для задовільного економічного функціонування систем охорони здоров'я. Відсутність достатнього доказового обґрунтування ефективності та чітких рекомендацій щодо застосування перспективних засобів та способів лікування хронічних виразок нижніх кінцівок, актуалізує проблему вибору найбільш адекватних та дієвих методів, які могли би якісно поповнити базові лікувальні схеми.

Хронічні виразки нижніх кінцівок наявні у 5 % загальної популяції населення, а лікування одного пацієнта у розвинутих країнах в середньому вартує не менше 2000 євро на рік. Зростання поширеності неінфекційних захворювань та старіння населення, прогресування всесвітньої епідемії цукрового діабету та метаболічного синдрому зумовлюють стрімке

збільшення кількості пацієнтів із хронічними виразками нижніх кінцівок та актуалізують питання покращення якості лікування таких хворих.

Проблемним та тривалим є лікування хронічних виразок при ішемічному ураженні нижніх кінцівок, оскільки вони мають високий потенціал до виникнення рецидивів та значну тривалість перебігу. Тривалість наявності таких ранових дефектів може сягати місяців, і навіть років, саме тому основні зусилля повинні бути скеровані на подолання етіологічних факторів виникнення хронічних виразок нижніх кінцівок. У більшості випадків патологією, що призводить до наявності таких виразок, є атеросклероз, а при наявності у пацієнта цукрового діабету прогноз погіршується, а лікування має свої відмінності порівняно з пацієнтами з ішемічними виразками без цукрового діабету. Тривала наявність виразки збільшує ризик ускладнень, втрати кінцівки, що призводить до інвалідизації та високого відсотку летальності пацієнтів. Лікування пацієнтів із хронічними виразками нижніх кінцівок є складним та комплексним процесом, особливо, якщо йдеться про хворих із хронічними діабетичними виразками стоп із проявами інфекції, що становить значну небезпеку для пацієнтів, зважаючи на істотні обмінні порушення, а також імуносупресію. Тому вкрай важливим є вирішення поставленого у рецензованій роботі завдання практичної хірургії, основною метою якого є науково обгрунтоване розширення спектру ефективних системних та локальних лікувальних засобів для досягнення покращення результатів лікування пацієнтів з хронічними виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного та діабетичного генезу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної теми «Прогнозування, діагностика та лікування гемодинамічних розладів та інфекційно-запальних ускладнень у хірургії, серцево-судинній хірургії та трансплантології» (№ держреєстрації 0115U000038, шифр теми ІН.21.00.0001.15). Здобувач був співвиконавцем зазначеної НДР.

Новизна проведеного дослідження та отриманих результатів (наукових положень, висновків і практичних рекомендацій). Отримані результати суттєво розширюють існуючі нині уявлення про особливості розвитку та перебігу ранового процесу при хронічних трофічних виразках атеросклеротичного та діабетичного генезу.

Вперше проведено дослідження динаміки цитотопографії лектиночутливих глікокон'югатів тканин з виразок хворих із ХІНК після відкритої реваскуляризації. Результати лектиногістохімічних досліджень сприятимуть поглибленню знань про механізми розвитку деструктивних та відновно-репаративних реакцій при перебігу ранового процесу в пацієнтів хронічними ішемічними та діабетичними виразками.

Автором вперше для об'єктивної інтерпретації стану пацієнтів із хронічними ішемічними виразками застосовано універсальний опитувальник для оцінки якості життя «SF-36 Health Status Survey» («SF-36»).

Особливої уваги заслуговує обґрунтування режимів використання вакуум-асистованої терапії (ВАТ) у пацієнтів із хронічними діабетичними виразками та проявами інфекції різного ступеня тяжкості на основі подового визначення змін бактерійного навантаження ран. Автором науково доведено ефективність доповнення методу ВАТ інстиляцією розчину антисептика. На основі аналізу отриманих результатів автором випрацьовано оптимальну схему комплексного лікування хворих на хронічні виразки нижніх кінцівок атеросклеротичного та діабетичного генезу.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Здобувачем поглиблено наукові знання про якісний склад мікробної флори пацієнтів із хронічними діабетичними виразками та визначено її чутливість до антибактерійних препаратів.

З іншого боку, варто зазначити, що отримані у ході проведених морфологічних досліджень результати мають фундаментальний характер, оскільки дали змогу зробити висновок про те, що покращення ефективності

госення зумовлене активацією проапоптичних процесів на тлі пригнічення некрозу.

Практичне значення результатів дослідження.

Отримані автором результати мають не лише наукову новизну, а й свідчать про їх органічне поєднання з практичним значенням і перспективою подальшого використання в теоретичній та практичній медицині. Практична цінність одержаних результатів дослідження полягає в тому, що здобувачем розроблений власний комплексний підхід до лікування хворих на хронічні виразки нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу із доповненням відкритої реваскуляризації застосуванням цилостазолу після проведення операції, з метою покращення перебігу процесів загоєння виразок. Вагоме значення для практичної медицини мають випрацювані на основі отриманих результатів практичні рекомендації щодо раціонального використання різних режимів ВАТ, що запобігає зростанню мікробного забруднення хронічних діабетичних виразок із проявами інфекції. У результаті комплексу проведених науково-клінічних досліджень у практику охорони здоров'я впроваджено “Спосіб застосування вакуум-асистованої терапії для лікування пацієнтів із цукровим діабетом та хронічними ранами стоп із проявами інфекції” (патент на корисну модель №134345).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. В основі наукової роботи Терлецького І.Р. – результати проспективного дослідження, у якому проаналізовано процес обстеження та лікування 217 пацієнтів з хронічними виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного та діабетичного генезу, з метою науково обґрунтованого розширення спектру лікувальних засобів у цієї категорії хворих

Усі дослідження проведені автором відповідно дозволу університетського комітету з біоетики, із дотриманням основних положень GCP ICH та Гельсинської декларації з біомедичних досліджень та наступних її переглядів (Сеул, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та

біомедицину (2007) і рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002). Під час дослідження не було порушень морально-етичних норм пацієнтів. Обстеження виконувались у сертифікованих лабораторіях.

У першій частині роботи на підставі комплексного аналізу результатів обстеження та лікування 152 пацієнтів з хронічною ішемією та виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу, яким виконано відкриту реваскуляризацію, науково обгрунтовано доцільність доповнення схем лікування цилостазолом, зважаючи, що ефект застосування препарату проявився вірогідним покращенням клінічних показників, підвищенням швидкості загоєння виразок (відносна швидкість гоєння, активація репаративно-відновних процесів), поліпшенням параметрів якості життя, а також віддалених результатів лікування.

У другій частині роботи досліджено та проаналізовано особливості мікробіоценозу та динаміку змін рівнів бактерійного навантаження хронічних діабетичних виразок стоп із проявами інфекції різного ступеня тяжкості при застосуванні вакуум-асистованої терапії у 60 пацієнтів, на основі чого обгрунтовано оптимальні режими застосування методу, інтервали між замінами вакуум-асистованих пов'язок, визначено доцільність доповнення методу інстиляцією антисептика.

Дослідження проведені на високому науковому та методичному рівнях. Багатоплановість та сучасність методичних підходів, застосованих автором для досягнення мети, гарантує абсолютну доброякісність отриманої наукової інформації. Достовірність результатів та висновків роботи забезпечена репрезентативністю груп порівняння, аргументованістю вибору об'єкта та предметів дослідження, статистичним аналізом цифрових даних, їх чітким обгрунтуванням повідомленнями сучасної фахової літератури. Загалом зазначене забезпечило високу інформативність, достовірність і новизну отриманих даних, висновків, що відповідають меті та завданням дослідження. У роботі не були використані ідеї та розробки, які належать співавторам опублікованих робіт. Аналіз представленого в дисертації

фактичного матеріалу та його обговорення переконливо свідчать про обґрунтованість отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, що відповідають запитам теоретичної та практичної медицини.

Структура дисертації. Дисертаційна робота Терлецького І.Р. побудована за класичним принципом і викладена на 216 сторінках (основний обсяг становить 159 сторінок). Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Робота ілюстрована 20 таблицями, 57 рисунками, з яких 24 графіки, 9 фотографічних зображень хронічних виразок пацієнтів та 24 мікрофотографії, що були отримані з лектиногістопрепаратів із тканин з виразок пацієнтів. Бібліографічний показник включає 307 літературних джерел, із яких 233 викладені латиницею, а 74 – кирилицею. Значна частина посилань, включених до списку використаних джерел літератури, опубліковані за останні 5-10 років. **У вступі** розкрито актуальність теми дисертаційного дослідження та показано зв'язок роботи із науковими програмами і темами. Визначено мету, об'єкт, предмет і методи наукового дослідження; наведено дані щодо наукової новизни, теоретичного і практичного значення роботи; інформацію про впровадження результатів у практику; відображено особистий внесок автора у виконання роботи; представлено інформацію щодо апробації результатів та публікацій за результатами дослідження.

У огляді літератури (розділ 1) дисертант актуалізує стан проблеми відносно недостатньої ефективності лікування пацієнтів з хронічними виразками нижніх кінцівок на тлі високого ризику та високих показників захворюваності та смертності даної категорії хворих. Автор обґрунтовує актуальність дисертаційної роботи на підставі проведеного ним критичного аналізу даних сучасної вітчизняної та іноземної літератури, опублікованих, головним чином, за останні роки. Особлива увага приділяється аналізу даних

щодо медико-соціального значення та патогенетичних чинників, що можуть зумовлювати формування хронічних виразок. Акцентується увага на тому, що попри неоднозначність трактування ефектів, режимів та механізмів дії БАТ, безперечними є підвищення швидкості та якості гоєння трофічних діабетичних виразок при адекватному залученні до комплексу лікувальних засобів цього сучасного методу місцевого лікування хронічних виразок. На основі повідомлень літератури, наголошується на важливості коректного застосування методу, з урахуванням конкретної клінічної ситуації. Наведені у цьому розділі факти та узагальнення свідчать про перспективність застосування цилостазолу при лікуванні пацієнтів з хронічними виразками нижніх кінцівок, зумовленими атеросклерозом та цукровим діабетом, після проведення реконструктивних операцій. На основі узагальнених даних наукової літератури автором обґрунтовано актуальність обраного напрямку досліджень, спрямованого на пошук та обґрунтування шляхів підвищення ефективності лікування пацієнтів із хронічними виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного та діабетичного генезу.

У другому розділі («Матеріали і методи дослідження») дисертантом представлено об'єкти, обсяг і методи досліджень, які були застосовані для вирішення поставлених у роботі завдань. У зазначеному розділі автор вказує, що комплексні дослідження виконані на базі хірургічного відділення №1 та відділення судинної хірургії КНП ЛОР ЛОКЛ, кафедри хірургії №2 ЛНМУ імені Данила Галицького у співпраці з іншими кафедрами університету.

Для досягнення основної мети, відповідно до поставлених у роботі завдань, дисертантом використано широкий спектр адекватних сучасних методів дослідження з обґрунтуванням доцільності їх застосування. Достовірність отриманих даних забезпечили адекватно підібрані методи статистичного опрацювання результатів досліджень.

Автором детально представлено структуру роботи, характеристики клінічних груп і підгруп, у вигляді таблиць та графіків узагальнено цифровий матеріал, який засвідчує їх співставність за статеві-віковими ознаками,

супутньою патологією. Всім пацієнтам виконували клінічне обстеження, яке складалось з визначення скарг, збору анамнезу, посистемного огляду пацієнта, проведення лабораторних та інструментальних обстежень в об'ємі, якого згідно протоколів потребували хворі, зважаючи на їхні патології. Серед інструментальних методів: ультразвукове дослідження, дуплексне ультразвукове сканування судин, рентгенологічні обстеження, магнітно-резонансна томографія нижніх кінцівок, електрокардіографія, ехокардіографія, що відповідає сучасним вимогам до якісного обстеження досліджуваної категорії пацієнтів. Важливими критеріями ефективності застосування цилостазолу були оцінка динаміки загоєння виразок та якості життя пацієнтів у процесі лікування, що контролювалася за допомогою опитувальника для оцінки якості життя «SF-36». З метою з'ясування молекулярних механізмів розвитку регенераторно-відновних процесів у виразках пацієнтів з хронічними ішемією та виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу, проводили лектиногістохімічні дослідження. У всіх пацієнтів з хронічними діабетичними виразками стоп із проявами інфекції різного ступеня тяжкості, у комплексне лікування яких було включено ВАТ, окрім загальноприйнятих обстежень, були проведені мікробіологічні дослідження.

Результати власних досліджень описано в чотирьох розділах. У **3 розділі** викладено результати досліджень, присвячених з'ясуванню клінічних особливостей та оцінці якості життя пацієнтів із хронічними ішемією та виразками нижніх кінцівок. За особливостями клінічного перебігу автором обґрунтовано необхідність диференціації пацієнтів на групи, залежно від наявності чи відсутності цукрового діабету. Представлені статистично обґрунтовані дані відносно співставності підгруп порівняння залежно від клінічної стадії та типу проведеного реконструктивного втручання. У розділі представлений аналіз тривалості наявності виразок у пацієнтів з ішемічними хронічними виразками без та з цукровим діабетом (А та Б груп), які співставлені з оцінкою якості їх життя. Отримані результати переконливо

засвідчили, що наявність хронічних виразок у всіх обстежених пацієнтів обох груп відображається низькими показниками фізичного та психологічного компонентів здоров'я. Зроблено також заключення, що довша тривалість наявності виразок у пацієнтів з цукровим діабетом, а, відповідно, пізніше їх звернення до спеціалістів, зумовлене вірогідно вищими показниками оцінки ними загального стану здоров'я та істотно нижчими значеннями показника, що оцінює, в якій мірі впливає на їх повсякденну діяльність відчуття болю. На основі розрахунку відносної швидкості загоєння виразок встановлено, що вживання цилостазолу забезпечує вірогідне пришвидшення процесів гоєння в обох основних підгрупах пацієнтів, що вживали цилостазол. Заклучення про ефективність застосування цилостазолу в основних підгрупах пацієнтів підтвердили і віддалені результати лікування. Результати досліджень проілюстровані 11 таблицями та 8 рисунками, з яких 5 графіків та 3 фотографічні зображення хронічних виразок пацієнтів.

Зауваження до розділу. Рисунок 3.7 дублює інформацію таблиці 3.9, тому на рисунку можна було подати цифри не у абсолютному, а у відсотковому співвідношенні. Розділ можна було б доповнити більшою кількістю фотографічних зображень хронічних виразок у динаміці лікування.

У розділі 4 представлено результати лектиногістохімічних досліджень тканин з виразок атеросклеротичного генезу без та з цукровим діабетом. Глікокон'югати візуалізували з використанням лектин-пероксидазної техніки, що є одним з сучасних чутливих методів, який здатен адекватно діагностувати морфологічні зрушення на клітинному та субклітинному рівні. Результати, отримані у ході проведеного дослідження, задокументовані та представлені у вигляді 24 мікрофотографій, отриманих із гістопрепаратів. Отримані дані мають прикладний характер і засвідчують швидший та ефективніший перебіг реparatorно-відновних процесів у ішемічних виразках пацієнтів обох основних груп (без та з цукровим діабетом), у комплексне лікування яких після реvascularizaції було включено цилостазол, що дозволяє рекомендувати застосування препарату в цієї категорії хворих.

Розділ 5 присвячений порівняльному аналізу впливу цилостазолу на фізичний та психологічний компоненти оцінки якості життя пацієнтів основних та контрольних груп із хронічними виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу після проведення їм реваскуляризації. Отримані результати вдало проілюстровані 2 таблицями та 4 графіками, коректно опрацьовані методом статистичного аналізу, що загалом підтверджує вірогідність висновків відносно високої ефективності застосування цилостазолу в основних групах хворих, зроблених на основі покращення всіх показників фізичного та психологічного компонентів оцінки якості життя.

Розділ 6 складається з 4-ох підрозділів, у яких логічно та ґрунтовно аналізується вплив вакуум-асистованої терапії на рівень бактерійного навантаження виразок у хворих на хронічні діабетичні виразки нижніх кінцівок із проявами інфекції різного ступеня тяжкості в процесі лікування. Важливо звернути увагу на той факт, що забір матеріалу для мікробіологічних досліджень здійснювався автором шляхом біопсії уражених, проте життєздатних тканин з виразки, що на нинішній день вважається найбільш інформативно достовірним методом ідентифікації та діагностики бактеріального навантаження, інфекції виразки, тому є адекватним для наукового дослідження, попри те, що такий метод важко пропонувати для рутинних аналізів. Окрім того, визначення бактеріального забруднення виразок у окремих підгрупах хворих здійснювалось після кожної доби вакуум-асистованої терапії впродовж 96 годин. Такий підхід дозволив обґрунтувати раціональні режими застосування вакуум-асистованої терапії (залежно від наявності системної антибактерійної терапії та доповнення методу інстиляцією розчину антисептика) в пацієнтів із хронічними діабетичними виразками стоп. Доведено клінічні переваги доповнення методу інстиляцією антисептика.

У розділі **«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** результати наукових досліджень логічно співставляються із даними літератури. При цьому послідовно та коректно виокремлюється новизна

отриманих автором фактів, які переконливі та мають теоретичну і практичну значимість. Автор наголошує на дискусійних питаннях та адекватно їх обґрунтовує чи спростовує. Даний розділ написаний аргументовано, чітко, представлений у вигляді наукової дискусії з високим рівнем науково-інформаційного супроводу. Автор дисертації використовує достатню кількість іноземних та вітчизняних джерел наукової літератури, які вміло та відповідно застосовані дисертантом для порівняльного аналізу.

Висновки роботи обґрунтовані, логічні, конкретні, базуються на результатах власних даних автора та повністю відповідають завданням дослідження, які були поставлені перед здобувачем. Дисертація містить шість **додатків**, у яких представлені анкета пацієнта, акти впроваджень, відомості про апробацію результатів та наукові праці, що опубліковані за темою роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертаційної роботи в опублікованих працях і авторефераті. За результатами роботи опубліковано 18 праць: 1 стаття – у закордонному фаховому виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази Scopus, 5 статей – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 10 публікацій – у матеріалах міжнародних та всеукраїнських наукових конференцій і конгресів. У авторефераті викладені всі основні складові дисертаційної роботи.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Отримані дисертантом результати дослідження мають важливе теоретичне та практичне значення і вирішують наукове завдання – покращення результатів лікування хворих із трофічними виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного та діабетичного генезу. Отримані в процесі дисертаційного дослідження результати знайшли практичне застосування в практиці роботи відділень судинної хірургії, загальнохірургічних відділень, де проводяться артеріальні реконструкції або лікуються хворі після таких реконструкцій. Науково обґрунтовані здобувачем принципи застосування вакуум-асистованої терапії підвищили

ефективність застосування методу. Викладені рекомендації доцільно пропонувати для використання в практичній діяльності медичних закладів, які надають допомогу хворим із трофічними виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного та діабетичного генезу. Результати наукових досліджень впроваджено в практику відділення судинної хірургії та хірургічного відділення № 1 КНП ЛОР ЛОКЛ. Матеріали роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі хірургії № 2 ЛНМУ імені Данила Галицького та можуть бути рекомендовані для впровадження у навчальні програми вищих медичних навчальних закладів, курсів підвищення кваліфікації судинних та загальних хірургів.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації та автореферату. Принципових недоліків та зауважень щодо змісту, оформлення дисертації та автореферату немає. В роботі трапляються поодинокі граматичні помилки, технічні огріхи, що не є суттєвим і не впливає на наукову новизну та практичну значимість роботи.

Під час рецензування дисертаційної роботи Терлецького І.Р. виникли запитання та побажання, що можуть бути підняті для обговорення під час захисту дисертації у ході наукової дискусії:

1. Що є переважаючим у досягненні позитивного ефекту застосування цилостазолу, підтримка функціонування реконструкції чи безпосередній вплив на репаративні процеси в рані?
2. Чи проводилось визначення бактеріального навантаження у більш віддалені терміни, ніж 96 годин, при застосуванні ВАТ?
3. Чи оцінювали доцільність подальшого застосування цилостазолу в пацієнтів із виразками атеросклеротичного генезу після 12 місяців вживання препарату?
4. Чи доцільне збільшення кількості інстиляцій антисептика з метою зменшення бактерійного навантаження діабетичних виразок стоп із проявами інфекції?

Відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертаційна робота Терлецького Івана Ростиславовича на тему “Сучасні аспекти комплексного лікування хворих на хронічні виразки нижніх кінцівок атеросклеротичного та діабетичного генезу” на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія, виконана при науковому керівництві д.мед.н., професора Орла Юрія Глібовича є завершеною, кваліфікованою і самостійною, виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою працею, в якій представлені розроблені та впроваджені у практику власні підходи до підвищення ефективності лікування хворих на хронічні виразки нижніх кінцівок на тлі атеросклерозу та цукрового діабету. За своєю актуальністю, обсягом та науково-методичним рівнем досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків робота відповідає всім вимогам пункту 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів від 24 липня 2013 р. № 567 (із змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів від 19 серпня 2015 р. № 656 і від 30 грудня 2015 р. № 1159) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор Терлецький І. Р. заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 - хірургія.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,
професор кафедри хірургічних хвороб
медичного факультету ДВНЗ

“Ужгородський національний університет”



В.В. Корсак

