

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора **Желіби Миколи Дмитровича** на дисертацію очного аспіранта кафедри загальної хірургії Буковинського державного медичного університету МОЗ України **Кхоршані Білела «Прогнозування та індивідуалізоване комплексне хірургічне лікування синдрому стопи діабетика»**, поданої до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.040 у Буковинському державному медичному університеті МОЗ України, що утворена згідно рішення вченої ради Буковинського державного медичного університету від 9.04.2022р. та наказу № 46/Д від 16 червня 2022 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

1. Ступінь актуальності обраної теми.

У всьому світі цукровий діабет (ЦД) визнаний медичною спільнотою одним з найважливіших неінфекційних захворювань, поширеність якого набула характеру пандемії. За даними Міжнародної діабетичної федерації IDF, кількість хворих на ЦД серед дорослого населення зараз складає близько 250 млн, до 2030 року вона сягне 439 млн, а до 2035 – 592 млн. Цьому значною мірою сприяє збільшення чисельності та віку населення планети, урбанізація території, ожиріння і малорухливий спосіб життя (И.И. Дедов, 2012; M.Y.Donathetal, 2011).

У структурі пізніх ускладнень ЦД синдром діабетичної стопи (СДС) займає лідируючі позиції. За останніми даними він розвивається у 70-80% хворих на ЦД і в 30-70% випадків ускладнюється гнійно-некротичними ураженнями стопи, які у 25-50% є причиною високих ампутацій нижніх кінцівок з післяопераційною летальністю від 5 до 42%, а смертність протягом перших 5 років після ампутації сягає 39-68% (В.Н. Волошин та ін., 2011; В.І. Перцов та ін., 2014; K. Bakker et al, 2012).

Відомо, що причиною незадовільного лікування СДС є несвоєчасне виявлення початкових форм гнійно-некротичних уражень та недосконалість існуючих стандартів діагностики і тактики хірургічного лікування (Е.В. Емец и др., 2011; I. Ahmeti et al. 2013).

Вказане вимагає напрацювання принципово нових підходів до комплексного хірургічного лікування хворих, яке б охоплювало всі патогенетичні ланки розвитку гнійного процесу при СДС. Однак мультифакторіальність етіології цієї складної патології породжує різні тактичні підходи до її корекції.

У хворих на ішемічну і мішану форму СДС багато хірургів вважає за необхідне проводити реконструкційні операції на судинах стегново-підколінного, стегнового або аорто-стегнового сегментів. Водночас, ряд дослідників вважає, що реконструкційні операції слід проводити тільки у випадку появи провісників розвитку критичної ішемії та неефективності консервативної терапії (І.І. Сухарєв та ін., 2001). Адже навіть після успішної реваскуляризації будь-якого сегменту у 25-32% випадків закінчуються високою ампутацією кінцівки. Це свідчить про те, що поряд з високою клінічною ефективністю, реконструкція артерій не завжди може зупинити розвиток гнійно-некротичних уражень. З іншого боку, без відновлення адекватного кровопостачання, сумнівною є клінічна ефективність інших методів лікування СДС.

Отже, підхід до лікування гнійно-некротичних ускладнень СДС повинен бути комплексним. Без напрацювання нових тактичних принципів і вибору методу операції, в залежності від форми, стадії, локалізації ран та метаболічних змін в організмі неможливо зменшити частоту високих ампутацій кінцівки, знизити відсоток інвалідизації і покращити якість життя хворих на ЦД, що має беззаперечне практичне значення і стало передумовою до виконання цього дослідження.

2. Обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертації, їх новизна, повнота викладу в опублікованих працях.

Дисертаційна робота Кхоршані Білела ґрунтується на достатньому первинному матеріалі спостережень, що відповідає встановленим нормам для

проведення клінічних досліджень за якісними та кількісними показниками. У роботі узагальнений досвід лікування 439 хворих на цукровий діабет з хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок на тлі стенотично-оклюзійних уражень артерій підколінно-гомількового-стопового сегменту та виразково-некротичних уражень стопи (ішемічна форма синдрому діабетичної стопи), яким виконувались відкриті, ендоваскулярні та гібридні хірургічні втручання на артеріях нижньої кінцівки та оперативні втручання на стопі з приводу виразково-некротичних уражень на базі хірургічних клінік Буковинського державного медичного університету та відділення гострих захворювань магістральних судин ДУ "Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України" (згідно Договору про співробітництво між БДМУ та ІЗНХ ім. В.Т. Зайцева НАМН України). Частина даних, у тому числі контрольних, отримана в результаті ad hoc аналізу даних статистичної звітності (історії хвороби, тощо).

Дисертантом проведений патентно-інформаційний пошук, аналіз літератури за вказаною тематикою. Комітетом з біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол №3 від 15.11.2018 р. та протокол №4 від 16.12.2021 р.) встановлено, що проведені дослідження не суперечать основним міжнародним біоетичним нормам Гельсінської декларації, правовим вимогам Конвенції Ради Європи та відповідним Законам України.

Статистична обробка отриманих результатів проведена табличним процесором "Office Excel 2013" (номер продукту 00216-40000-00000-AA905) та програмним комплексом "Statistica 6" з використанням параметричних та непараметричних критеріїв. В розділі узагальнень результатів дослідження стисло наведені отримані результати досліджень. Висновки дисертації відповідають поставленій меті та завданням дисертаційного дослідження.

Наукова новизна дослідження полягає в суттєвому доповненні в існуючі відомості про значення окремих ланок патогенезу та клінічно-лабораторних ознак у прогнозуванні синдрому діабетичної стопи, на підставі чого науково обґрунтовано та запропоновано алгоритм хірургічної тактики при синдромі

діабетичної стопи, залежно від його форми та згідно існуючих класифікацій. Здійснено оцінку ефективності застосування різних оперативних втручань залежно від типу, об'єму та локалізації, що створює наукове підґрунтя для розробки індивідуалізованої лікувальної тактики та покращання результатів лікування таких хворих. Пріоритет наукових досліджень закріплено деклараційними патентами на корисну модель.

Матеріал, який є в дисертаційній роботі Білела Кхоршані, достатньо висвітлений у 15 наукових публікаціях; в тому числі одна монографія, 6 статей у фахових виданнях України (з них одна робота у виданні Європейського Союзу), 5 - у матеріалах і тезах науково-практичних конференцій, отримано 2 патенти України на корисну модель. Основний зміст, положення та висновки дисертаційного дослідження опубліковані в друкованих працях, згідно вимог «Порядку про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», які встановлені Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року.

3. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Отримані результати проведених досліджень дисертаційної роботи мають вагоме значення, оскільки автором розроблено науково-теоретичні положення щодо формування нового вирішення актуального наукового завдання – покращання результатів комплексного хірургічного лікування хворих на синдром стопи діабетика шляхом поглибленого вивчення чинників ризику та патогенетичного обґрунтування індивідуалізованої корекції лікувальної тактики, оскільки має комплексний вплив на перебіг ранового процесу гнійної рани, яка показала достатню ефективність.

Практичне значення підтверджується розробленим практично-орієнтованим способом прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика (Патент України № 143293U), який дозволяє попередити розвиток септичного процесу у хворих на синдром діабетичної стопи. Також, розроблений власний спосіб хірургічного лікування синдрому стопи

діабетика (Патент України № 143289U), який дозволяє досягти покращання результатів хірургічного лікування. Застосування такої програми (алгоритму) комплексного хірургічного лікування хворих на синдром діабетичної стопи сприяло покращанню результатів хірургічного лікування, зменшенню частоти ускладнень серед даної категорії пацієнтів.

4. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота Білела Кхоршані правильно та логічно структурована, містить аргументовані наукові положення та висновки, що свідчить про її достатньо високий науково-практичний рівень. Дисертація викладена на 199 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу, який характеризує матеріал та основні методи досліджень, формування груп, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку опрацьованих та цитованих джерел літератури (229 першоджерел, з них - 53 кирилицею та 176 - латиницею). Дисертація ілюстрована таблицями та рисунками.

В анотації відображені основні, найбільш суттєві результати роботи та наведено перелік публікацій здобувача за темою дисертації.

У вступі обґрунтована актуальність теми дослідження, стан проблеми в Україні та світі на сучасному етапі, сформовано мету та завдання дослідження, визначені об'єкт, предмет та основні методи дослідження. Метою дослідження є покращення результатів комплексного хірургічного лікування хворих на синдром стопи діабетика шляхом поглибленого вивчення чинників ризику та патогенетичного обґрунтування індивідуалізованої корекції лікувальної тактики.

Дисертантом визначено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, вказано особистий внесок здобувача в проведеній дисертаційній роботі.

У першому розділі «Огляд літератури», який має 7 підрозділів, у яких дається критичний аналіз наукових публікацій стосовно сучасних наукових уявлень про етіологію, епідеміологію та класифікацію синдрому діабетичної

стопи та його ішемічної форми, особливості кровообігу у хворих на цукровий діабет з критичною ішемією нижніх кінцівок, діагностику та лікування хворих на цукровий діабет з критичною ішемією нижніх кінцівок, а також причини ранніх і пізніх тромботичних ускладнень після операцій з приводу хронічної критичної ішемії у хворих на цукровий діабет. Окремо виділений підрозділ щодо результативності повторних операцій у хворих на цукровий діабет з критичною ішемією нижніх кінцівок. Підкреслюється потреба в пошуку нових методів лікування виразково-некротичних уражень нижніх кінцівок хворих на ішемічну форму синдрому стопи діабетика.

Огляд літератури викладено детально, логічно та послідовно, що свідчить про здатність автора працювати з науковою літературою.

У другому розділі «**Матеріал та методи дослідження**» дисертант надає детальну характеристику клінічного матеріалу та проведеного дизайну наукового дослідження. У роботі узагальнений досвід лікування 439 хворих на цукровий діабет з хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок на тлі стенотично-оклюзійних уражень артерій підколінно-гомількового-стопового сегменту та виразково-некротичних уражень стопи (ішемічна форма синдрому стопи діабетика), яким виконувались відкриті, ендоваскулярні та гібридні хірургічні втручання на артеріях нижньої кінцівки та оперативні втручання на стопі з приводу виразково-некротичних уражень. Згідно з поставленими завданнями досліджувані хворі були розподілені на дві групи: групу А склали 164 пацієнти з ураженням артерій підколінно-гомільково-стопового сегменту у поєднанні з стенотично-оклюзійним ураженням поверхневої стегнової артерії; у групу Б були включені 275 пацієнтів, у яких було діагностовано ізольоване стенотично-оклюзійне ураження артерій підколінно-гомільково-стопового сегменту.

За характером виконаних оперативних втручань досліджувані групи були розподілені на підгрупи. У групі А виділені три підгрупи: в підгрупу А1 включений 61 пацієнт, яким було виконано ізольоване шунтування поверхневої стегнової артерії (незважаючи на наявність стенотично-

оклюзійного ураження підколінно-гомількового сегменту); підгрупу А2 склали 38 пацієнтів, яким була виконана дворівнева відкрита реконструкція; у підгрупу А3 включені 65 пацієнтів, яким була виконана гібридна реконструкція. Група Б була розподілена на дві підгрупи: підгрупу Б1 склали 126 пацієнтів, яким виконувалися відкриті реконструкції артерій з формуванням дистальних анастомозів на рівні гомількових і стопових артерій; у підгрупу Б2 було включено 149 пацієнтів, яким виконували ендovasкулярне втручання на артеріях підколінно-гомільково-стопового сегменту (в термін "формування дистального анастомозу на рівні гомількових артерій" включене формування його з тильною артерією стопи і інфрамалеоллярним сегментом задньої великогомілкової артерії). Для проведення дослідження автор використав методи клінічного обстеження, неінвазивні та інвазивні методи обстеження, метод ангіографічного дослідження судин, морфологічні та імуногістохімічні методи, методики оцінки отриманих результатів лікування, аналізу та оцінки отриманих даних.

Третій розділ **«Патогенетичні механізми розвитку ішемічної форми синдрому діабетичної стопи»**, має чотири підрозділи, в яких розглянуті питання патогенетичного значення окремих збудників та їх асоціацій у гнійно-некротичних процесах при синдромі стопи діабетика, антибіотикорезистентності та антифагоцитарної активності збудників гнійно-некротичних процесів м'яких тканин при синдромі стопи діабетика, результатам дослідження судин мікроциркуляторного русла м'яких тканин у хворих на цукровий діабет з хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок та ультраструктурних особливостей морфо-функціональних змін клітин при синдромі діабетичної стопи.

Аналіз отриманих результатів показав, що основними збудниками гнійно-некротичних процесів при СДС є грампозитивні факультативні аеробні і анаеробні коки, серед яких ключова роль належить коагулазопозитивному золотистому стафілококу. Потім ідуть стрептококи, протеї, ентерококи.

Більше половини виділених та ідентифікованих штамів є резистентними до ампіциліну, ванкоміцину, кліндаміцину, тетрацикліну, сульбактаму, метициліну та неоміцину. Умовно патогенні бактерії – збудники виразково-некротичних процесів при СДС – проявляють супресивну дію на систему фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів, знижуючи фагоцитарну активність, фагоцитарне число і фагоцитарну ємність периферичної крові хворих.

Важливим з практичної точки зору є четвертий розділ **«Прогнозування та хірургічне лікування хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок у хворих на синдром діабетичної стопи»**, де автор створив на основі збалансованого теоретичного підґрунтя клінічний менеджмент для хворих на синдром діабетичної стопи, а саме – розробив нові та удосконалив існуючі методи його діагностики, прогнозування та лікування. У підрозділі 4.1 «Результати дослідження синдрому системної запальної реакції у хворих на синдром діабетичної стопи» здобувач запропонував спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика (Пат. UA143293U). На противагу широко поширеному підходу по прогнозуванню ускладнень синдром діабетичної стопи, при якому визначають вміст показників вуглеводного метаболізму (глюкоза, гліколізований гемоглобін, рівень кетоацидозу тощо) і на підставі чого корегується лікувальна хірургічна тактика, автор пропонує звертати увагу на "малі" ознаки синдрому системної запальної реакції. Зокрема, зазначені показники вуглеводного обміну більшою мірою характеризують зміни (погіршення) загального стану пацієнта, метаболічних процесів, при цьому вони недостатньо специфічні з точки зору виникнення септичних ускладнень, внаслідок чого може бути зроблений хибний висновок і не досягається можливість диференційовано та вчасно визначати лікувальну тактику у конкретного хворого, з урахуванням вірогідності виникнення септичних ускладнень синдрому стопи діабетика.

На основі прогностичних критеріїв здобувачем розроблений алгоритм індивідуалізованої хірургічної тактики у хворих на синдром діабетичної

стопи, який полягає в контролі об'єктивізації рівня компенсації критичної ішемії в динаміці за допомогою плечо-гомількового індексу (brachial-ankle index).

З метою покращання результатів хірургічного лікування хворих на синдром діабетичної стопи з хронічною ішемією нижніх кінцівок, здобувачем запропоновано спосіб хірургічного рентгенендоваскулярного лікування синдрому стопи діабетика шляхом інтраопераційного відновлення прохідності магістральних судин нижньої кінцівки. Суть запропонованого методу полягає у виконанні гібридного стегново-підколінного шунтування з ендартеректомією та з пластикою підколінного сегмента артерій – оперативне втручання показане для ліквідації судинної оклюзії на різних рівнях (Пат. UA 143289 U).

Таким чином, можна стверджувати, що використання запропонованого методу лікування сприяє відновленню прохідності артерій і безпосереднього клінічного успіху в 94,3% спостережень. Несприятливими чинниками, що впливають на клінічний результат операції з приводу стенотично-оклюзійного ураження при синдромі діабетичної стопи, є комбіноване ураження артерій гомілки та протяжність ураження артерій більше 5 см. Показання до виконання балонної ангіопластики можуть бути розширені при багаторівневих стенотично-оклюзійних ураженнях артерій у хворих з ішемічною формою синдрому діабетичної стопи та хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок у випадках неможливості виконання відкритої реконструкції через важку супутню патологію, відсутності пластичного матеріалу або поширених трофічних змінах ураженої кінцівки.

Розділ **«Аналіз та узагальнення результатів досліджень»** надає можливість порівняти особисто отримані дисертантом дані по кожному розділу дослідження між групами. Матеріал розділу дозволяє дійти висновку, що автором запропоновано систему профілактики та лікування синдрому діабетичної стопи, яка базується на патофізіологічно обґрунтованому комплексі заходів, у вигляді алгоритму, який включає:

ліквідацію стенотично-оклюзійних ушкоджень судин, контролю системної запальної відповіді та розширенням показань до виконання балонної ангіопластики у випадках неможливості виконання відкритої реконструкції через тяжку супутню патологію, відсутність пластичного матеріалу або при поширених трофічних змінах ураженої кінцівки та гібридних втручань при багаторівневих стенотично-оклюзійних ушкодженнях артерій у хворих з ішемічною формою синдрому діабетичної стопи. Обмежити показання до судинних втручань можна за рахунок технічних труднощів та наявності ознак синдрому системної запальної відповіді, що суттєво підвищує ризики ускладнень.

Таким чином, за даними дисертаційного дослідження розроблений новий комплексний хірургічний лікувальний підхід з урахуванням індивідуальних особливостей перебігу виразково-некротичного процесу у хворих на синдром діабетичної стопи показав ефективність відновлення кровотоку до рівня 25-30% остаточного стенозу у 94,3% випадків (97,3% – при стенотичних ураженнях та 86,4% – при оклюзії артерій). П'ять висновків у відповідних розділах ґрунтуються на отриманих даних та узагальнених результатах, відповідають поставленій меті та вирішують поставлені завдання дисертаційного дослідження.

Список опрацьованих джерел наукової літератури включає 229 найменувань (53 – кирилицею та 176 латиницею), додатків, ілюстрована таблицями та рисунками. Додатки дисертації містять наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації та, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації, акти впровадження методики лікування в практичну роботу хірургічних відділень (7 актів).

Таким чином, вважаю, що представлена дисертація Кхоршані Білела побудована за класичною схемою, зміст і структурні розділи дисертації відповідають чинним вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Надані матеріали викладені і обговорені науково грамотно, логічно,

послідовно і аргументовано. В цілому, дисертація є завершеною науковою працею.

5. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати наукового дослідження Кхоршані Білела, які представлені в дисертації та наукових публікаціях слід рекомендувати до широкого використання у науковій та навчальній роботі клінічних кафедр вищих медичних навчальних закладів України та у практичній діяльності закладів охорони здоров'я, а саме в роботі хірургічних відділень, які надають допомогу хворим на синдром діабетичної стопи та хірургічних кабінетах амбулаторно-поліклінічних закладів. А розроблений практично орієнтований спосіб прогнозування септичних ускладнень за наявності синдрому стопи діабетика, дозволяє попередити розвиток септичного процесу у таких хворих.

6. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

При рецензуванні змісту дисертації Кхоршані Білела виявлені окремі орфографічні помилки, які не впливають на зміст та результати досліджень. Принципових зауважень до роботи немає.

Після ознайомлення з роботою виникли декілька запитань:

- 1) Чому, на Вашу думку, ураження судин малого діаметру є неблагоприємним фактором, який впливає на результати реконструктивних втручань?
- 2) Які оперативні втручання при синдромі діабетичної стопи Ви називаєте гібридними? Чим виправдано їх використання при синдромі діабетичної стопи?

7. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Рукопис дисертації Кхоршані Білела перевірено на плагіат програмним засобом антиплагіатна інтернет — система «StrikePlagiarism.com». Рівень оригінальності становить більше 90%. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадиння з власними публікаціями, термінологією, посиланням на літературу та загальноживаними фразами.

Під час вивчення матеріалів дисертації, наукових публікацій дисертанта, не було виявлено ознак порушення академічної доброчесності, зокрема академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації результатів дослідження. Робота визначається як самостійна оригінальна праця яка не містить порушень академічної доброчесності.

8. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

На підставі проведеного аналізу дисертаційної роботи Кхоршані Білела «Прогнозування та індивідуалізоване комплексне хірургічне лікування синдрому стопи діабетика», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» вважаю, що робота є сучасною та достатньо актуальною, містить нові науково обґрунтовані результати досліджень проведених здобувачем особисто та є завершеною науковою працею щодо вирішення науково-практичної задачі — покращити результати комплексного хірургічного лікування хворих на синдром стопи діабетика шляхом поглибленого вивчення чинників ризику та патогенетичного обґрунтування індивідуалізованої корекції лікувальної тактики.

За основними змістовними ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням дисертаційна робота Кхоршані Білела в повній мірі відповідає Вимогам, затверджених Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 року «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу

вищої освіти», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

професор кафедри загальної хірургії
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
доктор медичних наук, професор



Микола ЖЕЛІБА



Підпис Желіба М.
завіряю Степан відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
Г.П. Пирогова
20