

ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора
Семикоз Наталии Григорьевны на диссертационную работу Торбы
Александра Владимировича на тему: «Коррекция риска послеоперационных
свищей поджелудочной железы при хирургическом лечении её
злокачественных новообразований», представленную на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальностям:
14.01.12- онкология, 14.01.17 — хирургия

Актуальность избранной темы

В настоящее время рак поджелудочной железы является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем во всем мире в связи с растущей распространенностью, сложностью и недостаточным уровнем успеха лечения. Так, за последние 30 лет заболеваемость раком поджелудочной железы в России увеличилась на 30% и составляет среди женщин - 7,6, мужчин - 9,5 на 100000 человек. Несмотря на огромные усилия, клиницисты и исследователи не смогли улучшить показатели выживаемости. Хирургия как краеугольный камень лечения с лечебными намерениями может быть предложена только 15-20% пациентов на момент постановки диагноза.

Дальнейшее развитие тактики «намерение лечить радикально» в рандомизированных клинических исследованиях ограничивается пациентами с нераспространенным заболеванием, которым проводится строго контролируемая резекция 110. Обнаружение рака на ранних стадиях может увеличить число пациентов, которым будет доступно хирургическое лечение; однако наиболее важным для улучшения результатов при резектабельном раке является разработка эффективных системных методов лечения.

Помимо достижения полного клиренса опухоли, главная цель в области исследований хирургии поджелудочной железы заключается в контроле осложнений после панкреатэктомии, в которой преобладают два основных осложнения - послеоперационный свищ поджелудочной железы

(ПОСПЖ) и задержка опорожнения желудка. Если не контролировать немедленно, ПОСПЖ может привести к тяжелой вторичной заболеваемости и значительно увеличить смертность. Интенсивные исследования в области понимания путей развития рака, стратегий раннего выявления рака, идентификации предвестников рака и ведения пациентов в центрах большого объема с хирургическим и онкологическим опытом могут иметь перспективу улучшения результатов.

Однако, если общие послеоперационные результаты значительно улучшились как в отношении смертности, так и заболеваемости за последние 30 лет, то послеоперационные осложнения по-прежнему остаются значительными (45 69%). Потенциально наиболее существенным осложнением после панкреатодуоденэктомии является ПОСПЖ.

Учитывая функцию остатка поджелудочной железы, использование только краткосрочных результатов недостаточно для сравнения. Реконструкция после операции на поджелудочной железе остается дискуссионной, и невозможно с уверенностью сделать вывод, какой метод лучше после панкреатодуоденэктомии. Следовательно, метод реконструкции должен определяться на основе характеристик пациента и опухоли, таких как диаметр протока поджелудочной железы, консистенция поджелудочной железы и онкологический прогноз.

Таким образом, тема формирования панкреатодигестивных анастомозов противоречива. Нет единого мнения ни о способах создания этих соустьев, ни о методах лечения несостоятельности данных анастомозов и ПОСПЖ. Представляется актуальной задача разработки эффективных методов профилактики несостоятельности панкреатокишечного анастомоза у больных после резекции поджелудочной железы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Торбы Александра Владимировича изложена на 298 страницах компьютерного текста и построена по традиционной схеме: введение, обзор литературы, 5 разделов собственных исследований, анализ и обобщение результатов исследований, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы. Работа хорошо иллюстрирована, она включает 31 таблицу и 38 рисунков. Список использованной литературы содержит 372 современных научных публикаций. Работа оформлена согласно требованиям ВАК ДНР, предъявляемым к докторским диссертациям.

Во вступлении автор убедительно обосновывает актуальность темы исследования, формулирует его цель - выявить клинико-патогенические предикторы панкреатических свищей при различных вариантах хирургического лечения рака поджелудочной железы, повысить качество диагностики данной патологии и усовершенствовать профилактику ранних послеоперационных осложнений путем применения технологии панкреатодуоденальной резекции, дополненной лимфаденэктомией, и герметизацией панкреатокишечного анастомоза. Для совершенствования организационно-методических аспектов поэтапной реализации поставленной цели выдвигаются 6 задач.

В разделах диссертации автор последовательно решает поставленные задачи.

В **Разделе 1** - «Обзор литературы» представлено современное состояние рассматриваемой проблемы (41 страница). Автор на основании изучения научных публикаций в основном за 2016 - 2022 гг. проводит анализ клинико-инструментальных методов предикции ПОСПЖ и новых вариантов лечения формирующихся ПОСПЖ после панкреато-дигестивных анастомозов, выявляет основные научные тенденции в изучении ПОСПЖ, выделяет нерешенные вопросы и возможные причины неудовлетворительных результатов хирургических вмешательств.

В Разделе 2 - «Материалы и методы исследования», занимающем 42 страницы, приведена характеристика изучаемой выборки. Всего в исследуемую выборку вошло 353 пациента от 18 до 74 лет. Из совокупной выборки формировали группы согласно поставленным задачам.

Описаны методики клинико-инструментальных исследований.

Дизайн исследования является корректным. Автором использована современная диагностическая аппаратура, избранные методы исследования адекватны поставленным задачам.

Полученные данные обработаны с помощью параметрических и непараметрических статистических методов, корректно избранных, исходя из цели статистического анализа, особенностей изучаемых групп и параметров. Для сравнительного анализа использованы общепринятые показатели диагностической ценности методов.

Раздел иллюстрирован таблицами и рисунками.

В Разделе 3 - «Результаты послеоперационной компьютерной томографии после операций на поджелудочной железе», изложенном на 21 странице, автор рассматривает различные аспекты организации КТ-диагностики в определении операбельности рака поджелудочной железы и в прогнозировании осложнений в зависимости от методики панкреатодигестивного анастомоза. В данном разделе на основании проведенного анализа представлены оптимальные диагностические схемы у пациентов с новообразованиями различной распространенности, сочетающие достаточность и безубыточность. Рассмотрены вопросы анализа изображения КТ для оценки морфологии поджелудочной железы, чтобы исследовать тип её строения, при котором может развиваться ПОСПЖ,

Приводимые сведения иллюстрированы таблицами и рисунками.

В Разделе 4 - «Диагностика и лечение ПОСПЖ», изложенном на 71 странице, автором проведен анализ особенностей интерпретации КТ после операций для выявления недостаточности анастомоза на этапах прогрессирования фистулы от типа А (биохимическая утечка) до

клинически значимых ПОСПЖ типов В и С. Между вариантами панкреато-дуоденальных резекций нет существенных различий в характере и частоте осложнений. Общие факторы риска повышенной заболеваемости включают продолжительную операцию, значительную интраоперационную кровопотерю и высокий индекс массы тела (особенно в отношении клинически значимого ПОСПЖ). Эффект пожилого возраста является противоречивым: хотя общая частота осложнений существенно не повышается, смертность и риск развития пневмонии выше у пациентов пожилого возраста.

Мультidetекторная спиральная компьютерная томография в настоящее время представляет собой основной метод послеоперационного исследования, поскольку она может быстро и последовательно выявлять атрогенные осложнения, что позволяет своевременно и надлежащим образом выбирать между консервативным, чрескожным или хирургическим лечением.

Представленный материал хорошо иллюстрирован таблицами и рисунками.

В Разделе 5 - «Исследование циркулирующих биомаркеров и качественного и количественного состава крови для предикции ПОСПЖ» всесторонне описаны приемы и способы определения фистулы поджелудочной железы. Раздел, занимающий 23 страницы, содержит достаточно таблиц и рисунков. Установлено, что при наличии свища концентрация прокальцитонина (ПКТ) довольно низкая. Напротив, при этом уровни Ц-РБ часто обнаруживаются повышенными. Значит, Ц-РБ не может предоставить информацию о дальнейшем увеличении глютенной энтеропатии (целиакии) и свищей поджелудочной железы, соответственно, поскольку уровень Ц-РБ уже был повышен до своих максимальных значений на менее тяжелой стадии заболевания. Также преимуществами ПКТ являются более быстрая кинетика; ПКТ реагирует быстрее, чем Ц-РБ, как при увеличении, так и при уменьшении воспаления. Впервые

установлено, что ПКТ можно использовать для мониторинга в качестве более эффективного показателя для раннего прогнозирования панкреатических свищей после панкреатодуоденэктомии.

Раздел 6 - «Данные дренажа для прогнозирования клинически значимой панкреатической фистулы».

Предпринятое автором проспективное исследование по выявлению потенциальных предикторов позволяет надеяться на успешное решение проблемы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что мониторинг уровня амилазы в дренажной жидкости и сыворотке крови в качестве биомаркеров фистулы весьма перспективен. В данном исследовании пороговый уровень амилазы 2365,5 ЕД/л в асцитической жидкости на ПОД1 предсказывал ПОСПЖ с чувствительностью 78,6%, специфичностью 80%, 66,7% РРУ и 88% ЫРУ. Впервые показано, что у пациентов с ПОСПЖ более высокий уровень амилазы в дренажной жидкости на ПОД1 происходит из-за несостоятельности анастомоза, что приводит к формированию ПОСПЖ. Активность амилазы в дренажной жидкости на ПОД1 и активность амилазы в сыворотке на ПОД4 могут точно предсказать свищ, тогда как сывороточный альбумин и преальбумин не показали значительной прогностической ценности. Измерение уровня амилазы в дренажной жидкости на ПОД1 и уровня амилазы в сыворотке на ПОД4 является относительно простым и экономичным методом. Это позволяет своевременно проводить медикаментозное лечение - увеличение продолжительности терапии антибиотиками и подключение октреотида, и (что немаловажно) обеспечить своевременное информирование пациента о рисках.

В Разделе 7 «Анализ и обобщение проведенного исследования» систематизированы и обобщены полученные данные. Раздел написан логично, его содержание достаточно полно отображает основные результаты проведенных исследований.

Выводы четко сформулированы, соответствуют поставленным задачам, обоснованы и вытекают из полученных результатов исследования.

В практических рекомендациях обобщены практические разработки, эффективность которых подтверждена в ходе проведенных исследований.

Список литературы оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями и большей частью содержит научные публикации последних пяти лет.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Работа основана на результатах обследования и лечения 353 пациентов от 18 до 74 лет с новообразованиями поджелудочной железы.

Объем изучаемой группы является достаточным для статистического анализа, формулировки заключений и выводов. Исследование проведено на должном научно-методическом уровне, примененные методы, использованная аппаратура и способы обработки данных соответствуют поставленным задачам.

В результате исследования получены новые научные сведения о формах организации лечебно-диагностического процесса путем разработки методик предикции формирования свища панкреатодигестивного анастомоза, позволяющая улучшить непосредственные результаты лечения больных, а именно - снизить количество несостоятельности анастомоза, у больных перенесших гастропанкреатодуоденальную резекцию.

Более объективным и не менее популярным фактором риска является диаметр главного панкреатического протока. При просвете вирсунгова протока менее 3-4 мм риск развития панкреатической фистулы значительно возрастает, по сравнению с протоком большего диаметра. В нашем исследовании диаметр ГПП явился единственным статистически достоверным фактором развития несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза: при его размере менее 3 мм панкреатическая фистула

развивается в 20% случаях, а при диаметре более 4 мм эта цифра снижается до 9,5%.

На основании сравнительного анализа используемых автором методик и технологий были получены результаты, показывающие большую эффективность панкреатогастроанастомоза по сравнению с панкреатоеюноанастомозом при узком главном панкреатическом протоке. Количество осложнений при соустье культи поджелудочной железы и желудка составило 25%), а при соединении с тонкой кишкой их количество возрастает до 34%. Несостоятельность панкреатогастроанастомоза зафиксирована у 10%, а панкреатоеюноанастомоза - у 17%). Количество летальных исходов оказалось сопоставимо в обеих группах, и составило 10%). Однако мы в большинстве случаев отдаем предпочтение панкреатоеюноанастомозу.

Что касается десятилетнего опыта автора, важным является его наблюдение о том, что ПОСПЖ класса С может представлять не только классическую форму (утечка из культи поджелудочной железы), но иногда в ассоциации с процессом в анастомотической петле тощей кишки. Это вызывает сопутствующую билиарно-кишечную утечку. Впервые показано, что ПОСПЖ 3-го типа - это всегда смешанная фистула.

В исследовании впервые установлены основные причины возникновения ПОСПЖ при недилятированном главном протоке с мягкой текстурой из-за высокого выхода сока поджелудочной железы. Это рассматривается важным фактором, способствующим ПОСПЖ.

Автор впервые установил, что значительное снижение частоты свища после ПД наблюдается у пациентов, которые получали предоперационную лучевую терапию, по сравнению с пациентами, которым этого не делали. Есть неподтвержденные данные о том, что неоадъювантная лучевая терапия может снизить риск ПОСПЖ за счет уменьшения секреции поджелудочной железы. Однако для окончательных выводов необходимо накопление клинических данных с привлечением репрезентативного материала.

Основные положения диссертационной работы полностью изложены в 23 научных работах, из них 17 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК ДНР.

Все разделы диссертации достаточно полно представлены в публикациях автора.

Аннотация диссертации по структуре и содержанию полностью соответствует тексту диссертации, в достаточной степени отображает все представленные в работе разделы, основные инновации и заключения. Таблицы и рисунки, представленные в аннотации, информативны и соответствуют содержанию диссертации.

Замечания

В работе детально описаны характеристики многодетекторной спиральной КТ, но также хотелось бы акцентировать внимание на предоперационной диагностике пораженных регионарных и отдаленных лимфатических узлов и органов.

Недостаточно места в диссертационной работе нашлось для эндоскопической ультрасонографии, которая в настоящее время имеет более высокие параметры точности, чувствительности и специфичности, чем КТ.

Принципиальных замечаний нет

Заключение:

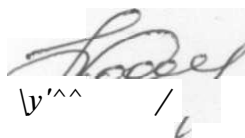
Таким образом, диссертация Торбы Александра Владимировича на тему «Коррекция риска послеоперационных свищей поджелудочной железы при хирургическом лечении её злокачественных новообразований», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 - онкология, 14.01.17 - хирургия, по актуальности, структуре, уровню научной новизны и практической

значимости соответствует требованиям, установленным п. 2.1 для соискателей ученой степени доктора наук Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г., № 2-13.

Официальный оппонент:

д.мед.н. (14.01.07'-онкология), профессор,
чл.-корр. НАМНУ, профессор кафедры
онкологии и радиологии им. академика Г.В.Бондаря,
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО
38092, Донецкая Народная Республика,
г. Донецк, пр. Ильича, 16

(062)344-41-51; e-mail: contact@dnmu.ru



Н.Г. Семикоз

«1%?» ^А^Л-^Л-

2022 г.

Согласие Семикоз Н.Г. на автоматизированную обработку персональных данных получено.

Подпись Гсмпто I П Г \м\~ряю:

М t e ^ x T " ^ —

« Г J / l n / И.А. Машкова
Q ^ T ^ S H i i C T отдела кадров



л-