

ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора Хацко Владимира Власовича 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 темы диссертации

Диссертация посвящена сложной и до настоящего времени недостаточно изученной проблеме хирургического лечения больных с послеоперационными свищами панкреато-дигестивных анастомозов, которым проведена экстирпация рака поджелудочной железы. Практически до настоящего времени во всём мире сложилась объективная ситуация в эпидемиологии, связанная с трудностями раннего обнаружения рака данной локализации, а также регистрации всех его форм. В результате - свыше 80% больных с впервые установленным диагнозом оказываются неоперабельными.

Наряду с этим ежегодно неуклонно растет количество выполняемых резекций рака поджелудочной железы. В то же время целый ряд вопросов, касающихся осложнений резекционной хирургии и персонифицированного прогноза при этом заболевании, остаются нерешенными.

Следует также отметить, что недостаточно внимания уделяется применению прогностических факторов, предсказывающих послеоперационные свищи поджелудочной железы (ПОСПЖ) для планирования метода операции, а также определению их корреляции с клиническими параметрами.

Выбранный автором предмет исследования, а именно, хирургическое лечение рака поджелудочной железы и большой опыт лечения данного заболевания в одном центре, предоставляют уникальные возможности для анализа и глубокого осмысливания такой важной проблемы как влияние ПОСПЖ на результаты противоопухолевого лечения.

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 панкреатодигестивного анастомоза у больных после резекции поджелудочной железы. Проблема хирургического лечения ПОСПЖ, прогрессирование ПОСПЖ как инициирующего фактора дальнейших грозных осложнений является актуальной, своевременной и практически важной.

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 публикации. Работа оформлена согласно требованиям ВАК ДНР, предъявляемым к докторским диссертациям.

Актуальность исследования, цель и задачи обоснованы, полностью соответствуют существу данной диссертации.

Научная новизна и практическая значимость работы отражены во введении.

Раздел 1 содержит обзор литературы, который показывает способность автора всесторонне анализировать отечественную и зарубежную литературу. В полном объеме освещена изучаемая проблема хирургического лечения и прогноза ПОСПЖ как осложнения резекции рака поджелудочной железы. На современном уровне отражены все аспекты резекции и влияние способа формирования культи на частоту возникновения ПОСПЖ, а также изучение

циркулирующих биомаркеров и качественного и количественного состава крови для предикции ПОСПЖ. Представлены различные взгляды на существующие вопросы в этой области. Стил ь изложения удобен для восприятия материала.

Раздел 2 - «Материалы и методы исследования» занимает 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. В основу работы положен опыт онкологической и хирургической клиник Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки Минздрава ЛНР за период с 2009 по 2022 г.г. Приведенные таблицы наглядно отражают структуру исследуемого материала, после которого следует четкое и лаконичное их описание. Для статистического анализа избраны современные способы обработки полученных результатов.

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 панкреато-дигестивного анастомоза. В данном разделе на основании проведенного анализа представлены оптимальные диагностические схемы у пациентов с новообразованиями различной распространенности. Рассмотрены вопросы анализа изображения КТ для оценки морфологии поджелудочной железы, чтобы исследовать тип её строения, при котором может развиваться ПОСПЖ. Автор углубленно анализирует информацию, полученную с помощью клинико-инструментальных методов, влияющие на прогноз ПОСПЖ. Обращает на себя внимание многофакторная, углубленная статистическая обработка материала, что позволило автору установить статистически значимые факторы риска неблагоприятного исхода. Кроме того, проведен

полный анализ корреляций циркулирующих биомаркеров, который позволил определить основные закономерности корреляционных связей.

В Разделе 4 - «Диагностика и лечение ПОСПЖ», изложенном на 71 странице, автором проведен анализ особенностей интерпретации компьютерных томограм 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 ятрогенные осложнения, что позволяет своевременно и надлежащим образом выбирать между консервативным, чрескожным или хирургическим лечением.

Представленный материал хорошо иллюстрирован таблицами и рисунками.

В разделе 5 всесторонне описаны приемы и способы определения молекулярно-биологического прогнозирования 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. Также преимуществом изучения уровня прокальцитонина являются более выраженная кинетика.

Прокальцитонин реагирует быстрее, чем Ц-РБ, как при увеличении, так и при уменьшении воспаления. Впервые установлено, что прокальцитонин можно использовать для мониторинга в качестве более эффективного показателя для раннего прогнозирования панкреатических свищей после панкреатодигестивных резекций.

Раздел 6 представляет собой изложение предложенных автором методик прогнозирования отдаленных результатов хирургического лечения как до операции, так и после нее. Новым подходом в определении индивидуального прогноза отдаленных результатов является использование факторов риска с позиции их значимости для возникновения ПОСПЖ у каждого конкретного пациента. Следует отметить, что способы прогноза дают возможность оценить адекватность выбранного варианта резекции, а также проводить диагностические и лечебные мероприятия после операции. 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% БРУ. 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 развитие свища, 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.

Раздел 7 - «Анализ и обобщения проведенного исследования» написан в хорошем стиле. В нем приводятся современные достижения и недостатки в решении существующей проблемы, подробно анализируются вопросы, связанные со способами резекции поджелудочной железы и их место при новообразованиях органа. Даются объяснения полученным результатам с позиции анализа структуры имеющегося клинического материала. Достаточно гармонично представляется концепция хирургического лечения клинически значимых ПОСПЖ, основанная на взвешенном и индивидуальном подходе.

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, позволяющих 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 данном исследовании диаметр главного панкреатического протока 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 авторов 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 панкреатодуоденэктомии наблюдается у пациентов, которые получали предоперационную лучевую терапию, по сравнению с пациентами, которым этого не делали. Есть неподтвержденные данные о том, что неоадьювантная лучевая терапия может снизить риск возникновения 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.

Автореферат 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 автореферате, информативны и соответствуют содержанию диссертации.

Замечания

Принципиальных замечаний нет.

Имеется ряд вопросов, на которые хотелось бы получить ответы: 1. Имела ли место послеоперационная госпитальная летальность? 2. Как автор относится к методике эндоУЗИ для диагностики операбельности рака и прогнозирования ПОСПЖ? 3. Каковы, на Ваш взгляд, перспективы применения МРТ в панкреатологии?

Заключение:

Таким образом, диссертация Торбы Александра Владимировича на тему «Коррекция риска послеоперационных свищей поджелудочной железы

