

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,

Лукашенка Андрія Володимировича

на дисертаційну роботу Валіхновської Катерини Геннадіївни

на тему: «Експериментальне обґрунтування прогнозування, профілактики та лікування панкреатичних норниць після резекційних втручань на підшлунковій залозі»

на здобуття наукового ступеня доктора філософії

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина

(спеціалізація 14.01.03 «Хірургія»)

Науковий керівник: Усенко Олександр Юрійович, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, завідувач кафедри хірургії та трансплантології НМАПО імені П.Л. Шупика

1. Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження.

Злоякісні новоутворення гепатопанкреатобіліарної зони залишаються гострою проблемою в сучасній медицині. Незважаючи на досягнення в діагностиці, хірургічних технологіях, підходах в комплексному протипухлинному лікуванні, проблема не втрачає своєї актуальності останні десятиріччя.

Сьогодні у світі, зокрема і в Україні, спостерігається стійка тенденція до зростання поширеності захворювань органів гепатопанкреатодуоденальної зони та збільшення хірургічної активності при їх лікуванні. Із урахуванням, певних успіхів сучасних методів променевої терапії та стрімкого розвитку революційних напрямків в розробці нових цитостатиків, препаратів біотерапії, імунотерапії та протипухлинних вакцин, радикальне хірургічне втручання залишається єдиним методом, з яким пов'язана можливість хворого бути вилікуваним.

Особливості фізіології та анатомії підшлункової залози в рівній мірі

обумовлюють складність безпосередньо проведення хірургічного втручання, а також перебіг післяопераційного відновлення, що супроводжується ризиком розвитку потенційно летальних ускладнень як в ранньому, так і пізньому післяопераційному періоді. Навіть в високоспеціалізованих центрах, на фоні тенденції до зменшення післяопераційної летальності після хірургічних втручань на підшлунковій залозі, що не перевищує 5%, загальна частота післяопераційних ускладнень становить від 30 до 50%. Даний факт значно обмежує виконання радикальних операцій у хворих на рак підшлункової залози в нашій країні, та обумовлює необхідність організації мультидисциплінарного підходу на всіх етапах від діагностики до післяопераційної реабілітації.

Найбільш частим та загрозовим післяопераційним ускладненням при резекції підшлункової залози є панкреатична нориця, що може призводити до гастроінтестинальних або інтраабдомінальних кровотеч, внутрішньочеревних абсцесів. Згідно з даними провідних хірургічних центрів світу, частота формування післяопераційної панкреатичної нориці становить від 3 до 45%, при цьому 1/3 панкреатичних нориць є клінічно незначущими (категорія А), в той час як 60% нориць можуть значно подовжити перебування пацієнта у стаціонарі, відповідно збільшити вартість лікування, потребувати додаткових інвазивних процедур (категорія В), повторних оперативних втручань (категорія С) бути причиною внутрішньочеревної кровотечі, сепсису, поліорганної недостатності, призвести до смерті хворого.

Формування панкреатичної нориці в післяопераційному періоді при резекційних втручаннях на підшлунковій залозі залишається серйозною і актуальною проблемою хірургії підшлункової залози.

Сьогодні в сучасній хірургії підшлункової залози необхідна розробка вдосконалених методів в прогнозуванні, профілактиці та лікуванні післяопераційних панкреатичних нориць з метою попередження виникнення або ліквідації незадовільних результатів резекційних втручань на

підшлунковій залозі. Також актуальним є покращення методик та технік виконання хірургічних втручань на підшлунковій залозі.

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

Аспірант Валіхновська Катерина Геннадіївна була співвиконавцем НДР кафедри хірургії та трансплантології НМАПО імені П.Л. Шупика на тему: «Розробка режимів високоенергетичних методів коагуляції при резекції паренхіматозних органів та оцінка їх ефективності (експериментальне дослідження)» № державної реєстрації 0117U000907, термін виконання НДР 2017-2020 роки, науковий керівник - Усенко Олександр Юрійович, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, завідувач кафедри хірургії та трансплантології НМАПО імені П.Л. Шупика та її власне дослідження стало фрагментом даної науково-дослідної роботи.

3. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, та їх новизна.

Аспірантом Валіхновською Катериною Геннадіївною завдяки використанню сучасних високоінформативних методів дослідження та статистичної обробки даних поглиблено уявлення про особливості формування післяопераційної панкреатичної нориці після резекційних втручань на підшлунковій залозі та фактори, які можуть впливати на вищезазначене ускладнення.

Виявлено, що факторами, які достовірно впливають на частоту виникнення панкреатичної нориці після радикальних резекційних втручань є тип резекційного втручання (ПДР за Whipple, ППДР; $\chi^2=8.616,1$, $p=0.0033$, $p<0.01$), вид нозологічної форми (локалізація раку в головці ПЗ; $\chi^2=7.658,1$, $p=0.0057$, $p<0.01$), тип панкреатоєюноанастомозу (інвагінаційний панкреатодуктоєюноанастомоз; $\chi^2=12.75,1$, $p=0.0004$, $p<0.001$), спосіб дренажу головної панкреатичної протоки (панкреатоєюноанастомоз на «зовнішньому» дренажі; $\chi^2=44.01,1$, $p<0.0001$), наявність резекції венозних

судин при виконанні дистальної резекції ПЗ ($\chi^2=8.350,1$, $p=0.0039$, $p<0.01$), рівень глікемії в передопераційному періоді ($P=0.0344$, $p<0.05$, $U=15061$), наявність супутніх захворювань у пацієнтів ($\chi^2=15.63,1$, $p=0.0001$, $p<0.001$).

В дисертаційній роботі вперше представлені вдосконалені методи прогнозування, профілактики панкреатичних нориць після резекційних хірургічних втручань на підшлунковій залозі. Вдосконалено техніки проведення резекційних втручань на підшлунковій залозі.

Отримано нові дані про особливості структурно-функціональних змін підшлункової залози за умов експериментальних хірургічних втручань, визначено переваги і недоліки застосування різних резекційних технік.

4. Нові науково обґрунтовані теоретичні та експериментальні результати проведених здобувачем досліджень.

Теоретичне значення полягає у виявленні факторів ризику розвитку панкреатичних нориць після резекційних втручань на підшлунковій залозі, що дозволяє прогнозувати виникнення вищезазначеного ускладнення. Вдосконалені методи профілактики та лікування післяопераційної панкреатичної нориці на основі результатів клінічного та експериментального досліджень.

Практичне значення полягає у виявленні при експериментальних резекційних втручаннях на підшлунковій залозі структурно-функціональних змін підшлункової залози та чинників, що впливають на цей процес, що дозволяє рекомендувати застосування електрохірургічних інструментів в зазначених режимах:

- високоенергетичний електрохірургічний інструмент у режимі зварювання (режим DA2);
- високоенергетичний електрохірургічний інструмент у біполярному режимі (потужність 30);
- високоенергетичний електрохірургічний інструмент у монополярному режимі (потужність 80).

При проведенні ретроспективного аналізу клінічного матеріалу, встановлено, що з метою профілактики формування панкреатичної нориці в післяопераційному необхідно надавати перевагу виконанню інвагінаційного панкреатодуктоєюноанастомозу на реконструктивному етапі при виконанні панкреатодуоденальної резекції. Рекомендовано, при можливості, обмежити виконання панкреатоеюноанастомозу на «зовнішньому» дренажі та застосовувати панкреатоеюноанастомоз на «прихованому» дренажі при виконанні панкреатодуоденальних резекцій. Також профілактика розвитку післяопераційної панкреатичної нориці полягає в корекції рівня глюкози в крові та лікуванні супутньої патології в пацієнтів у передопераційному періоді.

Отримані результати досліджень можуть бути використані для вдосконалення прогнозування виникнення, профілактики та хірургічного лікування панкреатичних нориць у хворих, що перенесли резекційні втручання на підшлунковій залозі. Впровадження в практику результатів проведених досліджень сприятиме підвищенню ефективності реабілітації зазначеної категорії хворих в післяопераційному періоді.

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Аспірант Валіхновська Катерина Геннадіївна особисто провела дослідження. В основу експериментальних хірургічних втручань покладено результати проведення сліпого контрольованого експериментального дослідження з встановленням структурно-функціональних особливостей перебудови підшлункової залози. Експериментальне дослідження виконано на 45 6-місячних білих щурах, що утримувалися в умовах клініки-віварію. В умовах експерименту виконували резекцію частини підшлункової залози лабораторних щурів із використанням загальноприйнятої хірургічної техніки, високоенергетичного електрохірургічного інструмента в режимі зварювання (режим DA2), високоенергетичного електрохірургічного інструмента в

біполярному режимі (потужність 30), високоенергетичного електрохірургічного інструмента в монополярному режимі (потужність 80). В основу дисертаційної роботи покладено ретроспективний аналіз клінічного матеріалу, безпосередніх та віддалених результатів хірургічного лікування пацієнтів, оперованих з приводу пухлинного ураження підшлункової залози та периампулярної зони у НІХТ імені О. О. Шалімова з 2008 по 2017 роки у відділенні хірургії підшлункової залози та реконструктивної хірургії жовчовивідних протоків. Використано даних 503 медичних карт стаціонарних пацієнтів, опубліковано 6 статей у наукових фахових виданнях та 1 тези.

При аналізі отриманих результатів аспірантом Валіхновською Катериною Геннадіївною було застосовано засоби програмного забезпечення: пакети прикладного програмного забезпечення Statistica 5,0 та MS Excel. Достовірність даних підтверджена достатнім обсягом спостережень та використанням надійних методів статистичної обробки даних.

6. Оцінка змісту, оформлення й обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю викладення. Дисертаційна робота виконана українською мовою на 202 сторінках друкованого тексту, з яких 176 сторінок основного тексту, складається з анотації, вступу, розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаної літератури (198 джерел), додатків. Робота ілюстрована 41 рисунком, містить 14 таблиць.

У «Вступі» викладена актуальність теми дисертації, сформульовані мета та задачі дослідження. Вступ написано за загальноприйнятою схемою.

У першому розділі проведений огляд особливостей клінічного перебігу, діагностики та лікування панкреатичних нориць після резекційних втручань на підшлунковій залозі. Вивчене питання щодо місця панкреатичних нориць

у структурі ускладнень резекції підшлункової залози. Також виконаний огляд літературних джерел щодо методів прогнозування, профілактики та лікування післяопераційних панкреатичних нориць, морфологічних особливостей перебудови підшлункової залози за умов експериментальних хірургічних втручань.

У другому розділі дисертантом представлені характеристика виконаного експериментального дослідження та характеристика пацієнтів, яким проводилися резекційні втручання на підшлунковій залозі. Описані методи клінічної, інструментальної та лабораторної діагностики хворих. Представлені методики операції панкреатодуоденальної резекції, дистальної резекції підшлункової залози. Також в зазначеному розділі наявна інформація про застосовані в роботі методи статистичної обробки даних.

У третьому розділі описана методика проведення експериментального дослідження із встановленням особливостей відновлення підшлункової залози, а саме методика виконання часткової резекції підшлункової залози з використанням загальноприйнятої хірургічної техніки, з використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в режимі зварювання, в біполярному режимі, в монополярному режимі. Проведена оцінка впливу методів резекції на структурно-функціональні зміни підшлункової залози.

У четвертому розділі автором проведено аналіз частоти формування післяопераційних панкреатичних нориць в залежності від типу резекційних втручань на підшлунковій залозі, від резекцій венозних судин при хірургічних втручаннях на підшлунковій залозі, від нозологічної форми при виконанні панкреатодуоденальних резекцій, від нозологічної форми при виконанні дистальних резекцій підшлункової залози та від інших факторів при виконанні резекційних втручань на підшлунковій залозі. Описані методи профілактики та методи лікування панкреатичних нориць після резекційних втручань на підшлунковій залозі.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» об'єдано та систематизовано отримані результати дисертаційної роботи, проведений їх

порівняльний аналіз з даними сучасної літератури в галузі панкреатології. Зроблені висновки та практичні рекомендації.

Висновки, які наведені в дисертаційному дослідженні, повністю відображають зміст виконаної роботи, зроблені на основі фактичного матеріалу клінічного, експериментального досліджень та статистичної достовірності отриманих результатів. Висновки відповідають завданням дослідження та свідчать про досягненні поставленої задачі.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникло декілька зауважень та запитань.

Питання:

1. Перелік факторів для мультиваріантного аналізу не включає спосіб ліквідації механічної жовтяниці, що по даним численних публікацій може впливати на ризик післяопераційних ускладнень при виконанні панкреатодуоденальної резекції. Чи проводили аналіз даного фактору в дослідженні?
2. В групі хворих, яким були проведені комбіновані резекції підшлункової залози із портomezентеріальною судинною реконструкцією, не представлено роль фактору передопераційної хіміотерапії, що рекомендована при поширених пухлинах. Яким чином оцінювали вплив передопераційної хіміотерапії на ризик розвитку післяопераційної нориці?

7. Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій.

За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових робіт. 5 статей у наукових фахових виданнях України відповідно до переліку наукових фахових видань України, 1 стаття у періодичному наукометричному виданні іншої держави, яка входить до країн Європейського Союзу, з них 3 статті – одноосібно. Опубліковано 1 тези на науково-практичній конференції.

8. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.

Автором Валіхновською Катериною Геннадіївною особисто була сформульована мета роботи, поставлені основні завдання та підібрані методи дослідження, які необхідні для виконання поставлених задач. Зібрана та проаналізована сучасна наукова література за темою дисертації. Проведено у повному обсязі клінічні та експериментальні дослідження за темою дисертаційного дослідження, здійснено математичну обробку отриманих результатів.

Результати виконаного дисертаційного дослідження аспіранта вирішують важливе наукове завдання шляхом проведення його клінічної та експериментальної частини. Аспірант особисто розробила методику виконання хірургічного втручання на підшлунковій залозі щурів, а саме – резекцію частини підшлункової залози.

9. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

Під час виконання дисертації аспірант Валіхновська Катерина Геннадіївна дотримувалася принципів академічної доброчесності, що підтверджено висновком експертної проблемної комісії за спеціальністю «14.01.03 Хірургія» від 17.10.2019 (протокол №7). За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

10. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертація аспіранта Валіхновської Катерини Геннадіївни на тему: «Експериментальне обґрунтування прогнозування, профілактики та лікування панкреатичних нориць після резекційних втручань на підшлунковій залозі» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в

галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація 14.01.03 «Хірургія») повністю відповідає паспорту спеціальності 14.01.03 - «Хірургія». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

11. Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація аспіранта Валіхновської Катерини Геннадіївни на тему: «Експериментальне обґрунтування прогнозування, профілактики та лікування панкреатичних нориць після резекційних втручань на підшлунковій залозі» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація 14.01.03 «Хірургія») повністю відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 №40, та заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація 14.01.03 «Хірургія»).

Дата 6.05.2020

Офіційний опонент:

доктор медичних наук

заступник директора з

організаційно-методичної роботи,

завідуючий відділенням малоінвазивної

та ендоскопічної хірургії, інтервенційної

радіології Національного інституту раку

Лукашенко А.В.



Підпис Лукашенко А.В. Вчений секретар Національного інституту раку

Олександрівська М.М.