

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Шабунина Алексея Васильевича на диссертационную работу Тупикина К.А. «Пострезекционная печеночная недостаточность (факторы риска, профилактика, прогноз)», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия.

Актуальность темы диссертации обусловлена тем, что в последнее время имеется тенденция к увеличению числа больных различными опухолями печени. Так же часто приходится сталкиваться с проблемой лечения пациентов с опухолями проксимальных желчных протоков. Несмотря на достигнутые успехи в разработке схем химиотерапевтического лечения, прогноз для злокачественных новообразований печени и проксимальных желчных протоков остается плохим при отсутствии хирургического лечения. Принимая во внимание особенности течения заболевания, а также анатомическое строение печени, для достижения радикальности операции наиболее оптимальным методом лечения таких больных является большая резекция печени.

При выполнении больших резекций печени повышается радикальность операции, однако обратной стороной такого вмешательства является возрастание риска развития печеночной недостаточности. До настоящего времени даже в крупных многопрофильных центрах, специализирующихся на гепатопанкреатобилиарной хирургии, не удается значимым образом снизить частоту развития пострезекционной печеночной недостаточности. В то же время следует отметить, что именно она является основной причиной развития летального исхода у пациентов по причине отсутствия адекватных способов ее лечения.

Таким образом, данная тема является одной из актуальных проблем современной гепатологии. Несмотря на большое количество публикаций по данной тематике, отмечаются некоторые противоречия, которые требуют преодоления. Кроме того, отсутствует единый алгоритм оценки развития печеночной недостаточности, ведения пациентов и их дооперационного отбора. Остается недостаточно изученным вопрос ранней диагностики и прогнозирования печеночной недостаточности.

Исходя из вышеперечисленного, актуальным представляется изучение степени влияния на прогноз печеночной недостаточности ряда уже известных факторов риска.

В свою очередь, анализ указанных вопросов позволит приблизиться к решению актуальной проблемы прогнозирования и профилактики пострезекционной печеночной недостаточности.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обусловлена:

Во-первых, правильной постановкой цели работы, которая заключается в разработке лечебно-диагностического алгоритма, направленного на снижение частоты развития острой печеночной недостаточности после обширных резекций печени и повышение резектабельности у больных с её низким функциональным резервом.

Во-вторых, правильным выбором и адекватным использованием методологии и методики исследования. При обосновании выдвигаемых гипотез исследования используются обобщения современных литературных источников, как отечественных, так и зарубежных, делаются ссылки на результаты актуальных научно-исследовательских работ, касающихся хирургической гепатологии.

Все научно-практические выводы автора подтверждены расчетами, выполненными лично соискателем с использованием современного инструментария. Следует особенно отметить примененный в исследовании комплексный подход к изучению роли и значимости каждого из факторов риска развития печеночной недостаточности.

Основные положения диссертационной работы изложены в материалах всероссийских и международных научных конференций (XXII Международный конгресс Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, Ташкент, 2015 г.; Конгресс Международной Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов (HPBA), Сан-Паулу, 2016; XXIII Международный Конгресс Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, Минск, 2016), а полученные в результате проведенного исследования выводы позволили создать новые прогностические шкалы. Автором поданы заявки на получение патента РФ на изобретение на основе созданных мультимодальных прогностических систем.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертационной работе, определяются значительным объемом (247 пациентов) собранного автором материала, использованием в качестве теоретической и методологической базы трудов ведущих отечественных (О.Г. Скипенко, Ю.И. Патютко) и зарубежных (R. Adam, J. Belghiti, P.A. Clavien) ученых. Для обработки материала и получения исходных данных использованы современные методики, подробно описанные автором в главе «Материалы и методы».

В представленной работе, на основе ретроспективного анализа клинических данных, К.А. Тупикиным был определен минимальный диагностически-значимый набор факторов риска и разработаны мультимодальные прогностические системы, которые должны позволить улучшить раннюю диагностику пострезекционной печеночной недостаточности, повысить точность

дооперационного прогноза её развития, улучшив тем самым результаты хирургического лечения пациентов.

Научная новизна и практическая значимость исследования определяются тем, что в ходе проведенной работы разработан лечебно-диагностический алгоритм, направленный на оптимизацию дооперационного отбора пациентов для хирургического лечения и тактики ведения пациентов после операции. Использование предложенного алгоритма диагностики и лечения, разработанного автором, позволит улучшить результаты больших резекций печени за счет уменьшения частоты развития пострезекционной печеночной недостаточности.

В отношении структуры и содержания работы следует отметить, что она написана в традиционном стиле, включает в себя введение, обзор литературы, главу с изложением материалов и методов исследования, две главы, отражающие анализ собственных исследований и решающие поставленные задачи, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертация изложена на 106 листах, включает 22 таблицы и 16 рисунков. Работа написана в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Внутреннее единство структуры работы определяется представлением материала по главам. Во введении автор кратко обосновывает актуальность и отмечает недостаточную освещенность проблемы, что определяет необходимость улучшения отбора и оценки статуса пациентов, которым требуется выполнение больших резекций печени, еще на дооперационном этапе. Цель и задачи сформулированы корректно. Задачи конкретны и позволяют полностью достичь цели проведенного исследования. Раздел «Научная новизна» полностью отражает проведенный автором анализ возможностей прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности и её диагностики в ранние сроки после операции. Из научной новизны вытекает практическая значимость работы, которая достаточно точно определена автором.

В обзоре литературы подробно и полно проанализированы причины, вопросы патогенеза, факторы риска и методы профилактики развития пострезекционной печеночной недостаточности. Обзор литературы завершается анализом современного состояния проблемы, указывается недостаточное рассмотрение в литературе вопроса профилактики и раннего прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности. Отмечается, что, хотя факторы риска печеночной недостаточности довольно хорошо изучены, их значимость и степень влияния на прогноз остаются дискуссионными.

Во второй главе проведен анализ результатов обследования и лечения 247 пациентов, которым выполнены большие резекции печени. Исследованы дооперационные, интраоперационные клинические, лабораторные и инструментальные данные, а также данные ближайшего послеоперационного периода. Для отбора пациентов применен метод сплошной выборки, для которой применялись статистические карты выбывших из стационара.

В качестве дооперационного обследования выполнялась мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, предварительно определялся объем предстоящего оперативного вмешательства, если предполагалось выполнение большой резекции печени, дополнительно рассчитывались ее общий объем, объемы опухоли и остающейся паренхимы.

Во время операции оценивали продолжительность оперативного вмешательства, длительность ишемии паренхимы печени, которая достигалась применением маневра Прингла, объем интраоперационной кровопотери и гемотрансфузии, а также уровень лактата крови к периоду окончания операции. В послеоперационном периоде также были оценены основные биохимические показатели крови в динамике – в день операции, через 3-5 дней после операции, а также в более отдаленные сроки (7 послеоперационный день и более).

В соответствии с принятым за основу определением Международной исследовательской группы по хирургии печени (ISGLS) после операции выделена группа пациентов, с признаками пострезекционной печеночной недостаточности. Пациенты, у которых отсутствовали значимые клинические и лабораторные изменения, отнесены к группе без печеночной недостаточности. Всего у 189 (76,5%) пациентов признаков ППН не было, у 58 (23,5%) пациента отмечены различные проявления ППН в послеоперационном периоде. Среди пациентов, у которых отмечались признаки ППН, в свою очередь, определены три группы её различных проявлений в соответствии с критериями ISGLS.

Для определения значимости факторов риска был проведен сравнительный однофакторный анализ групп пациентов без печеночной недостаточности и с печеночной недостаточностью. Для определения значимости каждого из факторов проводился многофакторный анализ. Корреляционный анализ проведен для определения связи степени тяжести печеночной недостаточности с выраженностью фактора риска.

Проведение подобной работы позволило всесторонне и полноценно изучить проблему, сделать обоснованные научные выводы. Были использованы современные методы исследования. Замечаний по главе нет.

В третьей главе отражены наиболее значимые факторы риска развития печеночной недостаточности после больших резекций. Проводится анализ проведенных оперативных вмешательств, взаимосвязь нозологических форм, основных интраоперационных факторов риска. В динамике отражаются различия показателей билирубина, альбумина крови и протромбинового индекса у двух основных групп пациентов. Приводится отсутствие значимых зависимостей между объемом операции и развитием печеночной недостаточности, при этом отмечается значимость таких факторов, как объем интраоперационной кровопотери и время операции.

Отражены результаты проведенных корреляционного, однофакторного и многофакторного анализов. В ходе проведенной работы автором определены степени вклада различных прогностических факторов в развитие пострезекционной печеночной недостаточности, а также критические значения, отклонение от которых приводит к значительному повышению риска ее развития.

На основании проведенного анализа выявлены наиболее значимые факторы риска, что обосновало в ходе дальнейшего их изучения ограничить количество факторов и определить их минимальный диагностически-значимый комплекс, позволяющий с большой достоверностью прогнозировать развитие пострезекционной печеночной недостаточности.

В четвертой главе на основе опыта проведенного двухэтапного лечения показана целесообразность применения данной методики в случаях, когда одномоментное вмешательство не представляется возможным.

Наиболее важным разделом данной главы и всей работы в целом является описание разработанных автором прогностических мультимодальных систем – нелинейной и линейной. Подробно описывается методика их применения, подчеркивается, что системы базируются на выявленном минимальном диагностически-значимом наборе факторов риска печеночной недостаточности. Обе системы сводятся к простым математическим формулам, первая из которых образно названа «формулой весов» и представляет собой отношение суммы факторов риска к объему остающейся печени, а вторая является простой суммой пяти наиболее значимых факторов, определить которые доступно уже в течение первых часов после операции. Чувствительность обеих систем определена выше 75%, что выше, чем при применении уже существующих методик, например, фактора «50-50».

Оба способа прогноза проиллюстрированы клиническими примерами, наглядно демонстрирующими чувствительность и обоснованность применения прогностических формул. Замечаний к главе нет.

Выводы и практические рекомендации обоснованы и полностью соответствуют поставленным цели и задачам, достоверность их не вызывает сомнений.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Автореферат построен по традиционной схеме, его содержание полностью отражает основные положения диссертации и соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Заключение

Диссертация Тупикина Кирилла Алексеевича «Пострезекционная печёночная недостаточность (факторы риска, профилактика, прогноз)», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи своевременного и точного прогнозирования риска развития пострезекционной печеночной недостаточности, что имеет существенное значение для хирургической гепатологии. В диссертации обосновывается целесообразность применения стандартного алгоритма ведения пациентов, которым показано выполнение больших резекций печени. Разработанный метод прогнозирования и диагностики пострезекционной печеночной недостаточности позволит усовершенствовать систему дооперационного отбора пациентов и повысить точность послеоперационной диагностики печеночной недостаточности.

Данная работа имеет важное теоретическое и практическое значение, по своему объёму и методическому уровню полностью соответствует критериям, установленным п.9. «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. от 21.04.2016), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор К.А. Тупикин заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (шифр специальности - 14.01.17 – Хирургия),
профессор, член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой Хирургии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» Минздрава России



Шабунин Алексей Васильевич

22.02.2017г.

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Телефон: +7 (499) 252-21-04 Факс: +7 (499) 254-98-05
E-mail: rmapo@rmapo.ru

Подпись д.м.н., профессора А.В. Шабунина удостоверяю.
Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



Савченко Людмила Михайловна