

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Гранова Дмитрия Анатольевича на диссертацию Коваленко Юрия Алексеевича на тему «Хирургическое лечение и прогноз у больных опухолями проксимальных желчных протоков», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17. – хирургия.

Актуальность темы диссертации

Диссертация посвящена сложной и до настоящего времени недостаточно изученной проблеме хирургического лечения больных опухолями проксимальных желчных протоков (опухоли Клацкина). Практически до последних лет во всём мире сложилась объективная ситуация в эпидемиологии, связанная с трудностями регистрации всех форм опухолей желчных протоков.

Наряду с этим ежегодно неуклонно растет количество выполняемых резекций печени и желчных протоков. В то же время целый ряд вопросов, касающихся резекционной хирургии, критериев радикальности операции, достоверных факторов рецидива и персонифицированного прогноза при этом заболевании, остаются еще нерешенными.

Следует отметить, что недостаточно внимания уделяется применению молекулярно-биологических факторов для прогноза исхода заболевания, а также определению их корреляции с клиническими параметрами. Имеющиеся прогностические шкалы используются достаточно редко, имеют незначительную практическую ценность.

Выбранный автором предмет исследования, а именно, хирургическое лечение опухоли Клацкина и большой опыт лечения данного заболевания в одном учреждении, предоставляют уникальные возможности для анализа и глубокого

осмысливания такой важной проблемы как опухоль проксимальных желчных протоков.

Таким образом, проблема хирургического лечения и прогноза злокачественных опухолей проксимальных желчных протоков является актуальной, своевременной и практически важной.

Содержание работы

Диссертация Коваленко Ю.А. написана по классическому стилю, объемом 220 страниц машинописного текста. Состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 68 таблицами и 53 рисунками. Список литературы включает 223 источника, из них 19 отечественных и 204 иностранных.

Актуальность исследования, цель и задачи обоснованы, полностью соответствуют существу данной диссертации. Научная новизна и практическая значимость работы отражены во введении.

Глава I содержит обзор литературы, который показывает способность автора хорошо анализировать отечественную и иностранную литературу. Глава в полном объеме освещает изучаемую проблему хирургического лечения и прогноза опухолей проксимальных желчных протоков. На современном уровне отражены все аспекты резекций печени и желчных протоков, а также основные вопросы молекулярной биологии опухоли Клацкина. Представлены различные взгляды на существующие вопросы в этой области. Стиль изложения удобен для восприятия материала.

В главе II подробно изложена клиническая характеристика пациентов и методов исследования. В основу работы положен опыт Национального медицинского исследовательского центра хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России за период с 2004 по 2017 год, основанный на хирургическом лечении 75 пациентов и 19 больных, которым произведена биопсия с помощью новой системы TurboHawk.

Приведенные таблицы наглядно отражают структуру исследуемого материала, после которых следует четкое и лаконичное их описание. Для статистического анализа использованы современные способы обработки полученных результатов.

Глава III посвящена значению прогностических факторов в хирургическом лечении. Автор достаточно полно и углубленно анализирует клинко-патологические критерии, влияющие на прогноз заболевания. Обращает на себя внимание многофакторная, углубленная статистическая обработка материала, которая позволила автору установить статистически значимые факторы риска неблагоприятного исхода. Кроме того, впервые проведен полный анализ корреляций биомолекулярных факторов и отдаленных результатов, который позволил определить основные закономерности корреляционных связей.

Глава IV посвящена вопросам биопсии печени с помощью нового устройства TurboHawk и, собственно, отдаленным результатам хирургического лечения. Обращает внимание, что взятие биопсии системой TurboHawk - это первый опыт в России и один из первых в мире. Данное вмешательство произведено 19 пациентам, из них у 10 больных были найдены клетки аденокарциномы. В то же время у 9 пациентов получен отрицательный результат, что позволило избежать проведения необоснованного оперативного вмешательства. Также необходимо отметить, что автором показана очень высокая чувствительность, которая составила 100%. В данной главе автором предложены расширенные критерии и новая классификация радикальности операций, что отражает достаточно достоверно прогноз выживаемости в отдаленном периоде. Проведен углубленный сравнительный анализ различных вариантов резекций печени и желчных протоков. Показаны их преимущества и недостатки. Возможность определения прогноза позволила автору заблаговременно уточнять степень резектабельности опухоли, обеспечивая персонафицированный подход к хирургическому лечению этой категории больных. В работе предложен новый способ паренхимосохраняющей расширенной гемигепатэктомии (получен патент на изобретение).

В главе V описываются предложенные автором методики прогнозирования отдаленных результатов хирургического лечения как до операции, так и после нее (получены 4 патента на изобретение). Новым подходом в определении индивидуального прогноза отдаленных результатов является использование факторов риска с позиции их значимости у каждого конкретного пациента. Следует отметить, что способы прогноза дают возможность оценить адекватность выбранного варианта резекции, а также индивидуально проводить диагностические и лечебные мероприятия после операции. Также появилась надежда, что предложенные способы прогнозирования позволят у пациентов с неблагоприятным исходом по клиническим данным, но с прогнозируемым хорошим отдаленным результатом, провести адекватное хирургическое лечение в сочетании с современными режимами химиолучевой терапии. В заключении главы предложен алгоритм хирургического лечения с учетом индивидуального прогноза.

Заключение написано в хорошем стиле. В нем приводятся современные достижения и недостатки существующей проблемы, вновь анализируются вопросы, связанные со способами резекции печени и желчных протоков и их местом в резекционной хирургии. Даются объяснения полученным результатам с позиции анализа структуры имеющегося клинического материала и биологических особенностей опухоли. Достаточно гармонично представляется концепция хирургического лечения, основанная на взвешенном и индивидуальном подходе. В конце заключения лаконично резюмируются все основные моменты диссертационной работы.

Выводы соответствуют задачам исследования, обоснованы содержанием работы. Практические рекомендации конкретны и отражают полученные результаты.

Научная новизна

В данной работе на большом материале изучено влияние клинимоρφологических и молекулярных факторов на отдаленные результаты хирургического лечения. Представлен первый опыт катетер-направленной

биопсии, результаты которого позволяют точно верифицировать диагноз и в последующем составить индивидуальный прогноз. Проведен сравнительный анализ отдаленных результатов различных вариантов резекции печени и желчных протоков. В диссертации изложены расширенные критерии оценки радикальности операции, основанные на установленном факте прямой зависимости выживаемости от количества морфологических факторов. Созданы прогностические шкалы, которые позволяют составить прогноз в индивидуальном порядке (автором получены патенты на изобретение). Создана концепция хирургического лечения на основе взвешенного подхода к выбору варианта резекции с учетом индивидуального прогноза и новой оценки радикальности операций.

Основные достоинства диссертации

Автором правильно определена методология и дизайн исследования, в работе использованы современные методы статистического анализа. Большой клинический материал, научная новизна, оригинальные методики составления прогноза, новые критерии радикальности операций, выводы и практические рекомендации являются основными достоинствами выполненной работы.

Степень достоверности и обоснованности исследования

Результаты диссертационной работы Коваленко Ю.А. обоснованы и достоверны, что подтверждается достаточным количеством наблюдений, дизайном исследования, применением современных методик диагностики, лечения и прогнозирования. Результаты полученного исследования обработаны с помощью метода Каплан-Мейера, регрессионного анализа Кокса, log-rank критерия, а также с помощью индекса корреляции Спирмена.

Значимость для науки и практического здравоохранения

Выявлены новые факторы риска, которые позволяют определять выживаемость в отдаленном периоде. Установлено, что катетер-направленная биопсия системы TurboHawk является высокоточным методом диагностики и дает возможность составлять прогноз уже до операции. Разработанные системы оценки радикальности операции и прогноза с учетом расширенных критериев

позволяют достоверно оценивать отдаленные результаты. Предложенный способ паренхимосохраняющей расширенной гемигепатэктомии позволяет проводить операции у пациентов с небольшими функциональными резервами печени. В связи с составлением прогноза в индивидуальном порядке возможен рациональный выбор варианта хирургического лечения, что обеспечивает максимально эффективное лечение опухолей проксимальных желчных протоков.

Публикации автора

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, в том числе из них получено 5 патентов на изобретение.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеется несколько стилистических неточностей и опечаток.

Имеется ряд вопросов. В частности, имела ли место послеоперационная, госпитальная летальность? Имела ли место зависимость выбора варианта гемигепатэктомии от холангиогенных осложнений в одной из долей? Как автор относится к методике оптической когеррентной томографии и перспективам ее использования для морфологической верификации диагноза?

Заключение

Диссертация Коваленко Ю.А. «Хирургическое лечение и прогноз у больных опухолями проксимальных желчных протоков» выполнена на весьма актуальную тему является самостоятельной законченной работой, и имеющая существенное научно-практическое значение для улучшения отдаленных результатов резекций печени и желчных протоков. Работа выполнена на современном уровне, содержащая новое решение актуальной научной проблемы в хирургическом лечении больных опухолями проксимальных желчных протоков. Новизна и значимость полученных данных соответствуют требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №02.08.2016 г.), а автор заслуживает присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – «хирургия».

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,

член корреспондент РАН

научный руководитель ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А.М. Гранова»

Минздрава Российской Федерации

Д.А. Гранов

Подпись доктора медицинских наук,

профессора, члена корреспондента РАН

Д.А. Гранова заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «РНЦРХТ имени академика А.М. Гранова»

Минздрава Российской Федерации

доктор медицинских наук, академик РАН

«22» апреля 2019 г.



О.А. Бланк