

## Відгук

офіційного опонента на дисертацію Перерви Людмили Олександрівни «Розширені резекції в лікуванні хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.03 – хірургія.

### 1. Актуальність теми дисертації.

Рак підшлункової залози є надскладною проблемою сучасної медицини. Кількість захворювань поступово зростає і за даними статистики аденокарцинома підшлункової залози залишається на третьому місці серед причин смерті, пов'язаної з раком у США, на четвертому місці в Європі та Японії, а 5-річна виживаність складає 5-20%.

За даними Національного канцер-ресестру України кількість випадків захворювання склала 4303, померло 3474, в 2016 році – 4314, померло 3549, в 2018 році – 4476 випадків, померло 3457 і в 2019 році захворюваність склала 12,5 на 100 тис. населення. Тобто кількість хворих з часом збільшується.

Основними факторами ризику пухлин підшлункової залози вважають хронічний панкреатит, цукровий діабет, паління, сімейний анамнез, ожиріння, дієта з високим вмістом жирів.

Основними факторами, що впливає на результати хірургічного лікування цієї патології, є рання діагностика і своєчасне виконання оперативного втручання. На сьогоднішній день в світі, незважаючи на можливості діагностики, появи нових методів, рівень виявлення пухлин на ранній стадії залишається низьким.

За даними статистики більшість пацієнтів на момент діагностики мають вже розповсюдженість пухлин і лише 10-20% мають локальну пухлину, близько 50 % мають віддалені метастази на момент діагностики і у

80% хворих після успішної радикальної операції протягом перших двох років виникає рецидив захворювання.

За інформацією відомих панкреатологів лише у 10 % пацієнтів пухлина підшлункової залози може бути видалена застосовуючи стандартні резекції, а 30 % пацієнтів мають місцево розповсюджені пухлини, які потребують виконання розширених резекцій з артеріальною та венозною реконструкцією.

Разом з тим, ще досі серед науковців продовжується дискусія щодо можливостей і ризиків виконання розширених радикальних втручань з пухлинами підшлункової залози. Основною причиною такого скепсису є високий рівень післяопераційних ускладнень і летальності, а також якість життя після операції.

Ризик виконання розширених резекцій підшлункової залози високий і пов'язаний, перш за все, з виникненням післяопераційних ускладнень та летальності. Для мінімізації ризиків потрібно подальше глибоке вивчення цієї проблеми з створенням діагностично-лікувальної програми, направленої на селекцію відбору пацієнтів для розширених резекцій підшлункової залози, прогнозування виникнення і профілактики післяопераційних ускладнень. Все це є актуальним завданням сучасної панкреатології.

## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, темами.**

Дисертаційна робота виконана відповідно до наукової програми ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» і є фрагментом комплексних тем науково-дослідних робіт: «Удосконалити існуючі та розробити нові методики діагностики та лікування пухлин лівого анатомічного сегменту підшлункової залози» - держреєстрації №011721007504, а також «Розробити хірургічну тактику лікування хворих з місцево-розповсюдженими пухлинами підшлункової залози» - держреєстрації №012021103622. Дисертантка, як співвиконавець теми науково-дослідної роботи, виконувала її окремі фрагменти.

### **3. Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Дисертанткою проаналізовано клінічний матеріал 645 хворих з раком підшлункової залози, докладно вивчено діагностичні можливості інструментальних методів і їх цінність, на підставі цього вона створила діагностичний алгоритм комплексного обстеження даної категорії хворих.

Вперше в Україні визначено вплив метаболічних факторів ризику на виникнення післяопераційних ускладнень, а саме саркопенії та обґрунтування показань до двоетапного лікування з пухлинами підшлункової залози.

Дисертантка розробила нові методики оперативних втручань, які направлені на зменшення інтраопераційної крововтрати, способи венозних резекцій, а також методики виконання панкреатоеюноанастомозу. Методики захищені і підтверджені патентами.

Визначені покази і можливості виконання розширених резекцій підшлункової залози з резекцією магістральних артеріальних та венозних судин, обґрунтована онкологічна доцільність з визначенням оптимальних варіантів судинних реконструкцій.

### **4. Практичне значення результатів дослідження.**

Авторка розробила і впровадила в практику сучасний алгоритм клініко-інструментального обстеження хворих та лікувальну програму, що забезпечує збільшення кількості виконання радикальних оперативних втручань з приводу місцеворозповсюджених пухлин підшлункової залози. Розроблений скринінг прогнозування та попередження ранніх післяопераційних ускладнень у хворих на місцеворозповсюджені пухлини підшлункової залози.

Визначені покази та можливості виконання операцій з венозними та артеріальними реконструкціями і варіантами реконструкцій. Розроблені, впроваджені і захищені патентами нові методи оперативних втручань, що

дозволяє зменшити частоту ранніх післяопераційних ускладнень, важкість інтраопераційної крововтрати, поліпшення життя хворих після операції.

Результати дослідження впроваджено в практичну роботу відділу хірургії підшлункової залози та жовчних проток ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова» та в ряді лікувальних закладів України.

#### **5. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Робота проведена з використанням сучасних методик, апаратури, реактивів, хірургічного інструментарію, атестованих і дозволених до використання в медичній науці та практиці. Матеріали, методи досліджень та статистичної обробки результатів, положення дисертації, які подані здобувачем, дозволяють судити про достатню міру обґрунтованості та достовірності отриманих результатів. Запропоновані висновки логічно пов'язані з результатами власних клінічних досліджень, сформульовані лаконічно, вірно і в повній мірі відображають суть, наукову новизну, теоретичну та практичну значимість дисертаційної роботи.

Всі матеріали дослідження оброблено за допомогою сучасних статистичних методів, що використовуються в медичних дослідженнях, а кількісна оцінка показників під час обробки результатів, у всіх розділах дослідження, дозволила автору обґрунтовано і достовірно формулювати положення робити та давати рекомендації.

#### **6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

Основні результати дисертаційного дослідження в повному обсязі висвітлені в опублікованих особисто або у співавторстві 60 наукових працях: в тому числі 24 - у вигляді статей у фахових журналах, 17 – у вигляді тез і



доповідей. За темою дисертації отримано 9 патентів на винаходи і корисні моделі.

Автореферат дисертації за структурою і змістом відповідає дисертаційній роботі.

У «Вступі» Перерва Л.О. згідно вимог виклала актуальність і значимість проблеми з акцентом на невирішені питання, мету і завдання дослідження, вказавши предмет, об'єкт та методи дослідження, наукову новизну та практичну значимість роботи. Зазначено особистий внесок автора, наведено дані щодо апробації роботи і публікації основних її результатів.

Мета роботи сформульована чітко і грамотно. Відповідно до мети були сформовані завдання, їх 8, та підібрані високоінформативні та адекватні методи дослідження. Також, як основний метод лікування місцеворозповсюджених пухлин підшлункової залози вибраний хірургічний у відкритому варіанті.

В розділі «Огляд літератури» проаналізовано та викладено сучасні принципи діагностики та хірургічного лікування місцеворозповсюджених пухлини підшлункової залози. В цьому розділі авторка досконало висвітлила питання діагностики пухлин підшлункової залози та неріампулярної зони. Стосовно лабораторної діагностики то єдиним методом для діагностики аденокарциноми с СА 19.9, детально описано і проаналізовані літературні джерела інформації, які стосуються його визначення як в до-, так і в післяопераційному періоді. Встановлено, що цей маркер не є пухлинноспецифічним для раку підшлункової залози, але його рівень може бути предиктором нерезектабельності, а також може відображати результативність хіміотерапевтичного лікування.

В цьому розділі детально проаналізовано та вивчено інформаційну цінність таких методів діагностики як КТ, МРТ, ПЕТ-КТ, ендосонографія, ФГДС, УЗД. Разом з тим авторка вказує, що аналізований діагностичний арсенал інструментальних методів дослідження на сьогоднішній день не

дозволяє на 100% або з більшою вірогідністю дати інформацію про характер та розповсюдженість процесу.

В даному розділі авторка переконливо довела, що актуальним є питання розробки діагностичного алгоритму місцеворозповсюджених пухлин підшлункової залози для отримання інформації та достовірної оцінки про резектабельність процесу і визначення оптимальної тактики лікування.

Також авторка проаналізувала найновіші та сучасні джерела інформації про комбіноване лікування раку підшлункової залози, резекції підшлункової залози з резекцією і реконструкцією венозних та артеріальних судин.

В цьому розділі детально проаналізована інформація про адекватний об'єм лімфодисекції, дискусія щодо масштабів лімфаденектомії до цього часу триває і залишається відкрита.

Детально та повно представлена інформація щодо факторів ризику виникнення післяопераційних ускладнень, самими частими з них є післяопераційний гастростаз, панкреатична пориця, кровотечі, нагноєння ран.

Також в розділі детально проаналізовано літературу по впливу нутритивного статусу пацієнта, тобто саркопенії, на ризик розвитку післяопераційних ускладнень.

В цьому розділі авторка переконливо довела на даних літератури, що проблему діагностики та хірургічного лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози потребує подальшого поглибленого вивчення, а розвиток сучасних медичних технологій відкриває нові можливості і перспективи у вирішенні цієї проблеми.

В розділі 2 «Матеріали та методи» дано загальну характеристику груп хворих, наведено дизайн дослідження. Детально описані лабораторні та інструментальні методи, обґрунтовані покази до застосування, обговорені можливості. Авторка детально описує методикі оперативних втручань. Також дисертантка детально описує статистичну обробку отриманих даних.

Розділ 3 «Методи передопераційної діагностики хворих з місцеворозповсюдженими підшлунковою залозин» складається з 3 підрозділів і відображає найсучасніше обстеження таких пацієнтів, як до так і під час операції. Детально охарактеризовано клінічна картина основної групи, а також представлені лабораторні зміни показників перед операцією. В підрозділі 3.3 авторка ретельно обговорює результати інструментального обстеження, які використовуються в алгоритмі від простого до складного і від неінвазивного до інвазивного. В роботі використовується УЗД, КТ, МРТ, ФЕГДС. Візуалізуючі методи діагностики дали можливість в 95 % отримати до операції вірний діагноз і в 79% провести доопераційне стадіювання.

В підрозділі 3.3 на основі отриманих діагностичних даних авторка створила алгоритм передопераційного обстеження хворих з пухлинами підшлункової залози та перипанкреатичної зони. Впроваджені сучасні алгоритми передопераційної діагностики дозволено достовірно покращити результати передопераційної діагностики хворих, планувати об'єм втручання, а також макимально точно і достовірно провести передопераційне стадіювання.

В розділі 4 «Хірургічне лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами» авторка особливо ретельно проводить передопераційну корекцію порушень гомеостазу, нормалізацію метаболічних порушень, корекцію супутніх захворювань.

Особливу увагу звертали на підготовку до операції хворих з саркопенією.

Традиційний об'єм втручання при локалізації пухлини в правому анатомічному сегменті була панкреатодуоденальна резекція та пілорозберігаюча панкреатодуоденальна резекція.

В підрозділі 4.2.1 детально описані і представлені методики видалення панкреатодуоденального комплексу – це панкреатодуоденальна резекція за Whipple автори використовували у 64,3%; пілорозберігаючу панкреатодуоденальну резекцію за Traverso Longmire була виконана у

16,6%; методика No-Touch панкреатодуоденальна резекція була виконана у 23,6% хворих, ця методика передбачає відсутність пальпації пухлини з метою запобігання розповсюдження пухлинних клітин в кров'яне русло. Мобілізація ДПК виконували на останньому етапі мобілізації комплексу після перев'язки та пересічення всіх артеріальних та венозних судин і пересічення залози.

Реконструктивний етап операції виконували на одній петлі з метою профілактики післяопераційного гастростазу. Гастроентероанастомоз був сформований в пов'язаному положенні.

«Ахілесовою п'ятою» панкреатодуоденальної резекції в різних варіантах є формування панкреатоентероанастомозу. Авторка використовувала різні варіанти панкреатосіноанастомозу – а саме позаслизова панкреатосіностомія на зовнішньому дренажі, інвагінаційний панкреатоентероанастомоз, дуктосіональний панкреатоентероанастомоз, двухрядний панкреатоентероанастомоз, поздовжній панкреатоентероанастомоз і панкреатосіностомія із зовнішнім дренажуванням головного панкреатичного проєкту. З метою вибору найбільш ефективного панкреатосіноанастомозу, авторка провела аналіз частоти виникнення панкреатичної порнці.

Встановлено, що найбільш ефективним виявився інвагінаційний дуктосіональний анастомоз, панкреатична порнця утворилась у 14,3% та панкреатосіноанастомоз із зовнішнім дренажуванням головного панкреатичного проєкту, порнця виникла у 13,1%.

В підрозділі 4.3 представлено аналіз результатів розширених панкреатодуоденальних резекцій у 82 хворих і 69 хворих були виконані 69 венозних резекцій з різними варіантами пластик. Авторка розробила та впровадила в практику способи панкреатодуоденальних резекцій з пухлинною інвазією верхньої брижової вени, ворітної вени

В підрозділі 4.4 представлені стандартні методи видалення лівого анатомічного сегменту, а саме дистальна резекція підшлункової залози



переднім і заднім доступом, радикальна антеградна модульна дистальна резекція підшлункової залози зі ектенектомією, модифікована операція Appleby. Авторка розробила і впровадила методику розширеної лімфаденектомії, яка заключається у видаленні вузлів групи 9, 10, 11, 18, 14, 16, а також лімфодисекція навколо верхньої брижової артерії з обов'язковим збереженням нервових тканин навколо лівого пахівколя стовбура.

В цьому розділі детально представлено ведення пацієнтів з саркомениєю, при цьому застосували мультимодальний підхід – збалансована білкова дієта, суміш з лейцином і незамінними амінокислотами, поліненасичені жирні кислоти, вітаміни.

В розділі 3 «Післяопераційні ускладнення, їх лікування та профілактика» детально представлені всі ускладнення, які виникли після різних варіантів панкреатодуоденальних резекцій. Основними ускладненнями були: панкреатична пориця, кровотеча, гастростаз, тромбози після венозних реконструкцій. Післяопераційні ускладнення виникли у 36,9% у групі стандартних операцій і в 42,3% у групі розширених операцій. Летальність після операції складала 2,9%, при стандартних операція 2,6%, розширених 3,4%.

В розділі детально описано консервативне та хірургічне лікування післяопераційних ускладнень. Перевага віддавалась малоінвазивним методам, при кровотечах успішно застосовували ангіографічні методи – установка стенту. Авторка відмічає, що майже завжди такі ускладнення як панкреатичні пориці, кровотечі, гастростаз пов'язані між собою і головну роль в цьому ланцюжку має пориця і неспроможність панкреатосюноанасомозу. В розділі представлена шкала виникнення панкреатичної пориці, загальна кількість балів 11. Встановлено, що наявність 7 балів свідчить про високій ступінь ризику виникнення панкреатичної пориці. Авторка розробила профілактичну систему заходів, яка дозволила знизити виникнення панкреатичної пориці з 22% до 11%, а кількість

післяопераційних ускладнень з 44,2% до 30,7% після панкреатодуоденальних резекцій.

В розділі 6 «Порівняльна характеристика стандартних та розширених резекцій підшлункової залози» авторка показала, що розширені резекції підшлункової залози є онкологічно доцільними і можуть застосовуватись для лікування хворих з різновесюдженими пухлинами підшлункової залози без достовірного збільшення кількості ускладнень та без суттєвого збільшення летальності. За рахунок широкого впровадження розширених резекцій вдалось збільшити кількість радикально прооперованих хворих. Впровадження авторами нових методів операцій і комплексного підходу до профілактики післяопераційних ускладнень дали можливість збільшити медіану виживаності хворих з місцеворозновесюдженими пухлинами з 15 місяців до 22 та 5-річну виживаність з 20,0% до 25,5%.

Розділ 7 «Діагностично-лікувальна тактика» автори розробили і представили лікувально-діагностичну тактику для хворих з пухлинами підшлункової залози. Новаторським підходом цієї тактики є діагностика і корекція саркопенії. У хворих із саркопенією застосовували мультимодальний терапевтичний підхід, в харчовій раціон включали збалансовану білкову та енергетичну добавку, суміш з лейцином, поліненасичені жирні кислоти, додаткове призначення креатину. Авторка переконливо доводить, що при виконанні реконструктивного етапу панкреатодуоденальної резекції потрібно застосовувати і враховувати розроблену шкалу ризику виникнення панкреатичної пориці. У хворих з високим ризиком пориці автори виконували відповідний реконструктивний етап, а саме панкреатосіноанастомоз із зовнішнім дренажем.

Застосування розробленої шкали дозволило достовірно знизити не тільки панкреатичні пориці, але і загальну кількість ускладнень, так як вони взаємопов'язані.

В розділі 8 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» написано обґрунтовано, автор узагальнено і кваліфіковано аналізує отримані

результати. Авторка робить зазначення, що при застосуванні нею розроблених нових операцій, нової лікувально-діагностичної тактики і програми, а також прогнозування і профілактика ускладнень доцільно вважати, що розширені резекції підшлункової залози є можливими, безпечними та онкологічно доцільними, а їх виконання збільшує кількість радикально прооперованих хворих.

Висновки повністю розкривають зміст дисертації. Всі висунуті положення логічно ґрунтуються на проведену аналізі сучасної наукової літератури та підтверджуються матеріалами власних досліджень, виконаних на високому методичному рівні.

#### **7. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.**

Необхідно звернути увагу на окремі недоліки дисертації, які не знижують цінності роботи. Огляд літератури названо «Сучасні принципи діагностики та хірургічного лікування місцеворозповсюджених пухлин підшлункової залози», а представлено багато цікавої історичної і статистичної інформації, яка не несе в собі важливого наукового змісту, що стосується майбутньої роботи.

В розділі 2 авторка багато уваги приділяє опису стандартних методик обстеження хворих з раком підшлункової залози, таких як УЗД, КТ, МРТ, які є відомими та загальноприйнятими і не несуть в собі важливого наукового змісту.

В розділі 3, на сторінках 107, 108, 114 інформація вказана тільки у відеотках або в абсолютних числах, що не дає в повній мірі її порівнювати та аналізувати.

В розділі 4 авторка також детально описує стандартні методики панкреатодуоденальних резекцій і ПДР із збереженням ворота, а також загальновідомі методики панкреатоспаноанастомозу, що в історичному плані

є достатньо цікавим і вони є тільки протоковими для удосконалених методик операцій, представлених в цьому розділі.

В розділі 5, враховуючи високу частоту панкреатичних порнць до 18 %, прикрасою цього розділу роботи могла бути фістулографія в післяопераційному періоді для визначення подальшої тактики лікування цих пацієнтів.

Розділ 6 «Діагностично-лікувальна тактика» змістовний та інформативний і його потрібно було ввести підрозділом розділу 4.

У порядку дискусії хотілось би почути від дисертантки відповідь на наступні запитання:

1. На протязі якого терміну часу Ви проводили корекцію саркопелічного профілю у хворих з раком підшлункової залози до операції, коли настунив реверс саркопелії?
2. Ваша тактика при неспроможності панкреатосюноанастомозу: коли лікувати консервативно, коли оперативно, коли знімати панкреатосентероанастомоз і виконувати зовнішнє дренажування головної панкреатичного протока, а коли видаляти залозу?

Ці зауваження не носять принципового характеру, частина з них виділена в дискусійній формі, вони не зменшують наукової цінності виконаної роботи та суттєво не впливають на загальне позитивне враження від неї.

## **8. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.**

Робота має безсумнівне практичне значення, як одне з перших групових досліджень хірургічного лікування хворих з пухлинами підшлункової залози. Клінічний матеріал достатній, висновки по суті змістовні, результати стимулюватимуть послідовників автора, тим більше, що вони ґрунтуються на досвіді найбільшої хірургічної клініки країни, котра займається зазначеною в дисертації проблемою.

Представлена робота виводить проблему діагностики та лікування пухлин підшлункової залози на сучасний рівень в нашій країні. Впевнений, що вона ляже в основу сучасних протоколів лікування пацієнтів з даною патологією та буде цікава не лише хірургам, а й лікарям інших спеціальностей, що з своєю практикою стикаються з даною патологією.

**9. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидат медичних наук.**

Дисертацію написано у традиційній та доступній до сприйняття формі. Вона має передбачені розділи: вступ, розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки та список використаної літератури. Всі ці розділи написано зі знанням матеріалу, автор проявив себе як зрілий дослідник, що опанував всі сторони проблеми, чітко уявивши переваги і недоліки попередніх досліджень в своїй галузі.

Робота є завершеною науковою працею, в якій отримані обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують на сучасному етапі проблему діагностики та лікування пухлин підшлункової залози. Отримані автором обґрунтовані клінічні результати є суттєвими для розвитку хірургічної науки та практики. Проведене дослідження дозволяє впровадити в клінічну практику нові методи оперативних втручань у хворих з пухлинами підшлункової залози, що значно покращить результати лікування даної категорії пацієнтів.

Дисертаційна робота Перерви Людмили Олександрівни «Розширені резекції в лікуванні хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози» є завершеною науковою працею, яка за актуальністю, обсягом досліджень, одержаними результатами, практичним значенням та науковою новизною цілком відповідає вимогам МОН України, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора



медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.03 – хірургія.

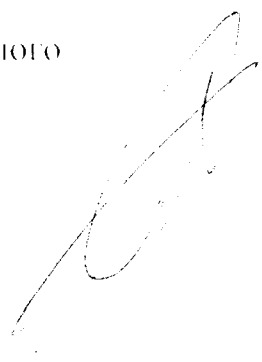
Офіційний опонент

завідувач кафедри хірургії з курсом стоматології  
факультету післядипломної освіти

Вінницького національного медичного

університету імені М. І. Пирогова

д.мед.н., професор



А. І. Суходоля

Відгук надійшов до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01

“\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2021 р.

Вчений секретар спец. ради Д 26.561.01

доктор медичних наук

О. С. Тивончук