

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора

Никонова Сергея Даниловича

о научно-практической ценности диссертационной работы

Цеймаха Александра Евгеньевича на тему:

**«Миниинвазивное хирургическое лечение больных механической желтухой»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальности 3.1.9. Хирургия**

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертация Цеймаха А.Е. посвящена проблеме хирургического лечения механической желтухи. Высокая актуальность данной проблемы обусловлена тем, что механическая желтуха, возникая при холедохолитиазе или раке головки поджелудочной железы, значительно отягощает состояние и ухудшает прогноз заболевания. Распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ), по данным различных популяционных исследований, составляет до 20% среди лиц в возрасте от 18 до 65 лет, а холедохолитиаз выявляется у 20–35% больных ЖКБ, возникая в 90% случаев в результате миграции конкрементов из желчного пузыря в общий желчный проток, а в 10% конкременты изначально формируются в желчевыводящих протоках. Холедохолитиаз в 95% случаев осложняется опасной жизнеугрожающей механической желтухой.

Механическая желтуха также является самым распространенным осложнением рака головки поджелудочной железы, возникая в 70–80% случаев, и патогенетически сопрягаясь с такими жизнеугрожающими осложнениями, как холангит, сепсис и печёчно-почечная недостаточность, приводит к высокой летальности.

Рак поджелудочной железы составляет 2–7% всех злокачественных новообразований. Диагноз рака поджелудочной железы труден и чаще всего устанавливается слишком поздно. Несмотря на развитие инструментальных методов диагностики, диспансеризации и лечения уровень ранней диагностики при

этих нозологиях существенно не улучшился, что при чрезвычайной злокачественности рака поджелудочной железы делает крайне ограниченной возможность выполнения радикальных операций. Этим обусловлена самая низкая пятилетняя продолжительность жизни и самая высокая смертность у больных с данной патологией. Поэтому в современной онкологической практике рак поджелудочной железы остается самой фатальной опухолью.

Хирургическое лечение пациентов с механической желтухой, направленное на декомпрессию желчевыводящих путей, желчеотведение, восстановление естественного пассажа жёлчи безальтернативно, но всегда сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений, частота которых варьирует от 5 до 30% в зависимости от возраста пациентов, мультиморбидности, объёмов хирургического вмешательства, особенно при открытых лапаротомных операциях в условиях холангита, сепсиса и полиорганной недостаточности.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа Цеймаха А.Е., посвящённая решению ряда проблем хирургического лечения механической желтухи, является актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые разработаны и подтверждены новые способы миниинвазивного лечения мегахоледохолитиаза с применением электроимпульсного литотриптора по методике «рандэву», комплексного миниинвазивного лечения механической желтухи опухолевого генеза с применением фотодинамической терапии, а также способ прогнозирования трехмесячной выживаемости у больных со злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы IV стадии при использовании ФДТ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значение полученных результатов исследования для науки раскрываются в научном осмыслении расширенных лечебных возможностей таргетного электроимпульсного и лазерного фотодинамического воздействия на этиологические факторы механической желтухи калькулёзной и опухолевой природы. Практическая значимость представлена автором в разработанных и внедрённых им методах миниинвазивного лечения мегахоledохолитиаза с применением электроимпульсного литотриптора по методике «рандеву»; локальной и системной фотодинамической терапии при злокачественных новообразованиях головки поджелудочной железы, а также в способе прогнозирования результатов лечения и определении критериев эффективности разработанных вариантов миниинвазивного лечения.

Достоверность результатов работы, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В своей работе автор строил теоретические гипотезы на известных, проверяемых данных, включая предельные случаи, что согласуется с опубликованными результатами экспериментальных и клинических исследований в области изучения хирургического лечения механической желтухи. Соискатель использовал современные методики сбора и обработки информации, проанализировал значительное и достаточное количество клинических наблюдений (2200 пациентов). Критерии формирования выборочных совокупностей пациентов и дизайн всех этапов исследования соответствовали поставленным цели и задачам. Положения диссертации, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, основываются на большом объеме клинического материала, анализе результатов исследований на основе принципов доказательной медицины, обработке полученных данных с использованием современных методов статистического анализа биологических и медицинских данных, программного обеспечения.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

С учетом разработанного автором алгоритма ведения пациентов с механической желтухой рекомендуется применять не только эндоскопические и видеолапароскопические, но и транскутанные чреспеченочные методы декомпрессии желчевыводящих протоков, литотрипсии и литоэкстракции, миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции, а при их неэффективности - контактную электроимпульсную литотрипсию.

Больным с обструктивной желтухой вследствие злокачественных новообразований головки поджелудочной железы при отсутствии показаний к радикальному хирургическому лечению, в том числе с IV стадией заболевания, рекомендовано паллиативное вмешательство с применением ФДТ, направленное на восстановление просвета желчевыводящих протоков и оттока желчи, уменьшение размера опухоли и пролонгацию выживаемости.

Соответствие содержания диссертации паспорту научной специальности

Выполненная диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), а конкретно пункту 1 – «изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний», пункту 4 – «экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику», пункту 6 – «экспериментальная и клиническая разработка современных высоко технологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических».

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации.

Диссертация написана в классическом стиле на 204 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов

исследования, трех глав с изложением и обсуждением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 56 таблицами и 48 рисунками. Список литературы включает 140 источников, в том числе 38 работ отечественных авторов и 102 зарубежных публикаций.

Целью диссертационного исследования Цеймаха А.Е. было повышение эффективности комплексного лечения механической желтухи, вызванной холедохолитиазом, путем применения контактной электроимпульсной литотрипсии, и злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы, путем применения локальной и системной фотодинамической терапии (ФДТ).

В обзоре литературы соискатель предоставил убедительные сведения о преимуществах и недостатках методов внутриспросветной электрогидравлической и лазерной литотрипсии и аргументировал внедрение контактной электроимпульсной литотрипсии, которая, в отличие от вышеуказанных способов, способна разрушать конкременты ударной волной в безжидкостной среде без травматизации стенок холедоха.

Лечение больных с обструктивной желтухой опухолевого генеза традиционно включает консервативную терапию и желчеотводящие операции с восстановлением нормального оттока желчи через внепеченочные желчные протоки.

Автор смог впервые обосновать применение фотодинамической терапии в условиях механической желтухи при раке головки поджелудочной железы, руководствуясь научно доказанными и практически подтверждёнными противоопухолевыми свойствами лекарственных туморотропных фотосенсибилизаторов, способных в присутствии лазерного излучения красного диапазона индуцировать апоптоз и некроз опухолей с тромбозом питающих опухоль сосудов. Иными словами, авторская гипотеза, построенная на допущении противоопухолевого действия ФДТ, предусматривала восстановление пассажа желчи вследствие фотодеструкции опухолевой массы в области компрессии просвета общего жёлчного протока

Для реализации поставленной цели автором сформулированы задачи, для решения которых было проведено три открытых нерандомизированных проспективных сравнительных исследования результатов лечения механической желтухи с оценкой безопасности миниинвазивных методов декомпрессии желчевыводящих протоков, эффективности миниинвазивных технологий литотрипсии и литоэкстракции в комплексном лечении холедохолитиаза и влияния локальной и системной ФДТ на выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы, что изложено большей частью в разделе «Материалы и методы исследования».

В диссертации анализируются результаты лечения 2200 больных с механической желтухой, из которых сформированы 8 выборок в соответствии с поставленными задачами: 1301 случай ретроградных вмешательств и 1915 случаев антеградных вмешательств; группа из 62 пациентов, которым была выполнена антеградная гидравлическая литоэкстракция с миниинвазивной механической литотрипсией сопоставлена с группой из 177 пациентов, которым после неудач миниинвазивной литоэкстракции была выполнена лапаротомная литоэкстракция; сопоставлены случаи с мегахоледохолитиазом, получившим лечение контактной электроимпульсной литотрипсией (13 пациентов) или посредством лапаротомии с холедохолитоэкстракцией (32 пациента); сопоставлены результаты лечения механической желтухи при раке головки поджелудочной железы методом локальной и системной ФДТ у 31 пациента против 91 случая лечения этой патологии без ФДТ.

Все представленные группы были репрезентативны и соответствовали задачам, поставленным в диссертации.

Глава 3 поделена на две части. Первая часть посвящена анализу эффективности внедрения вспомогательных антеградных манипуляций после чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков. Результатом стало снижение количества осложнений после эндоскопических транспапиллярных вмешательств. Во второй части главы соискатель доказал, что миниинвазивные технологии литотрипсии и антеградная гидравлическая литоэкстракция могут быть методами выбора у пациентов с холедохолитиазом в

случаях, когда миниинвазивные эндоскопические и видеолапароскопические методы литоэкстракции неэффективны или технически невыполнимы.

В главе 4 соискатель доказал, что контактная электроимпульсная литотрипсия является методом выбора в лечении мегахоледохолитиаза в условиях механической желтухи. Данная технология показана при отсутствии эффекта от других миниинвазивных методов литотрипсии и литоэкстракции, особенно среди пациентов старше 70 лет с мультиморбидностью. Автор так же доказал, что контактная электроимпульсная литотрипсия безопасна при дроблении камней на мощности не более 3 Вт.

Глава 5 посвящена применению фотодинамической терапии, которая позволила уменьшить наибольший размер злокачественного новообразования головки поджелудочной железы в течение месяца по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, в течение недели по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, а также привело к статистически значимому снижению маркеров протеолиза, опухолевой инвазии и неоангиогенеза. Выявлена статистически значимая причинно-следственная связь между холангитом, лабораторными маркерами билирубинемии, цитолиза, холестаза и выживаемостью пациентов со злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы, а у пациентов с запущенной IV стадией основного заболевания так же выявлена статистически значимая причинно-следственная связь между размером новообразования по данным ультразвукового исследования до операции и маркерами протеолиза и сосудистой инвазии и медианой выживания. Статистически значимое воздействие ФДТ на все вышеописанные прогностические факторы привело к увеличению выживаемости после паллиативного хирургического лечения, наряду с высокой безопасностью и низкой токсичностью, имеющими существенное значение для пациентов с органной недостаточностью. Приведённые факты, примеры и общие результаты убеждают в том, что паллиативное лечение с применением локальной и системной ФДТ является перспективным методом комплексного лечения больных злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы,

осложнённых обструктивной желтухой, особенно для пациентов с IV стадией заболевания, которым не показано радикальное хирургическое лечение.

Автору также удалось выявить ценность исходного уровня фибриногена, как прогностического маркера эффективности ФДТ при IV стадии рака головки поджелудочной железы и рекомендовать этот доступный маркер для клинической практики, считая пограничным исходное значение фибриногена 3,40 г/л, выше которого эффективность ФДТ снижается.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней и полностью отражает ключевые данные, которые представлены в диссертации.

Недостатки по содержанию и оформлению диссертации и автореферата

Недостатков по содержанию диссертации и автореферата нет.

Замечания и вопросы по содержанию работы

Принципиальных замечаний по диссертации нет. По оформлению имеется замечание в отношении отсутствия в главе «Материалы и методы» описания авторской технологии ФДТ, которая представлена только в пятой главе в несколько усечённом виде. При этом изложение методики ФДТ в главе 5 выглядит проблематично ввиду неполной характеристики дозиметрии. Так, автор характеризует световое воздействие, как монохроматическое, что не в полной мере даёт понимание о применении лазерного излучения, которое является когерентным. Также отсутствует характеристика пути доставки излучения при системном и локальном воздействии, нет данных по применяемым световодам, их сечению, наличию или отсутствию рассеивающих и коллиматорных линз или диффузоров. Отсутствуют такие характеристики воздействия света как непрерывное или импульсное, контактное или дистантное или интерстициальное или внутрисветное облучение и каким способом, монопозиционным или полипозиционным, производилась ФДТ.

Из текста диссертации следует, что автор называет системной фотодинамической терапией такое светотерапевтическое воздействие, при котором кровь, содержащая введённый фотосенсибилизатор, подвергается лазерному облучению. Однако, автором не сформулированы показания к применению такого лечения при механической желтухе онкогенной природы, хотя аналогичное воздействие, применявшееся прежде Капланом М.А. и Гельфондом М.Л. под названием «фотодинамическая терапия фотосенсибилизированной крови» имело целью уничтожение в крови циркулирующих стволовых опухолевых клеток для предотвращения метастазирования при раках.

Соискателю выражается замечание в отношении отсутствия требования к обеспечению безопасности пациента в процессе ФДТ, а именно к соблюдению светозащитного режима в течение суток.

По итогам рассмотрения диссертационной работы и автореферата возникли следующие вопросы к соискателю, не умаляющие достоинства работы:

1. Фототерапия кожных покровов синим светом широко применяется в лечении гипербилирубинемии при желтухе новорожденных, эффективно снижая уровень неконъюгированного билирубина через его фотоокисление синглетным кислородом. Также известно, что фотоокисление билирубина значительно ускоряется многими фотосенсибилизаторами через образование синглетного кислорода $^1\text{O}_2$. Следует ли понимать, что системная ФДТ в условиях механической желтухи при облучении фотосенсибилизированной крови красным светом вызывает окисление билирубина до водорастворимой формы, что приводит к документированной автором элиминации билирубина и редукции желтухи?

2. Каковы параметры лазерного излучения (мощность, плотность мощности, плотность дозы), позволяющие добиться апоптоза опухолевых клеток при фотодинамической терапии?

3. Каков алгоритм определения показаний для проведения паллиативной фотодинамической терапии у пациентов с механической желтухой при злокачественных новообразованиях головки поджелудочной железы?

Полнота изложения материалов диссертации в публикации

Материалы диссертации опубликованы в 20 научных работах. Результаты диссертационного исследования представлены в 17 работах, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, в том числе 14 научных работ в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Среди них 9 публикаций в журналах списка ВАК, относящихся к К1-К2 (7 из них цитируются в базе данных Scopus). Автором получен патент Российской Федерации на изобретение Патент № 2704474 от 28.10.2019 «Способ комплексного миниинвазивного лечения обструктивной желтухи, холангита, внутripеченочных абсцессов опухолевого генеза с применением локальной и системной фотодинамической терапии», Патент № 2779087 от 13.12.2021 «Способ миниинвазивного лечения мегахолелитиаза с применением электроимпульсного литотриптора по методике "рандеву"», Патент № 2779088 от 13.12.2021 «Способ прогнозирования трехмесячной выживаемости у больных со злокачественным новообразованием поджелудочной железы IV стадии при использовании фотодинамической терапии».

Заключение

Диссертационная работа Цеймаха Александра Евгеньевича «Миниинвазивное хирургическое лечение больных механической желтухой» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать, как новое решение научной проблемы – повышение эффективности хирургического лечения больных механической желтухой при использовании контактной электроимпульсной литотрипсии и фотодинамической терапии, что имеет важное научное и практическое значение в связи особой тяжестью состояния этих пациентов, возрастанием числа больных механической желтухой опухолевой этиологии с наихудшим прогнозом среди злокачественных новообразований

желудочно-кишечного тракта, высокой распространенностью и большим количеством послеоперационных осложнений у пациентов с осложненными формами желчнокаменной болезни, вызывающими механическую желтуху.

По своей актуальности, новизне и научной значимости диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно п.п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней» № 842 от 24 сентября 2013, утвержденного Постановлением Правительства РФ (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Цеймах Александр Евгеньевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.9. «Хирургия» (медицинские науки).

Официальный оппонент

заведующий отделением гравитационной хирургии крови (ГОНКТБ)

доктор медицинских наук, профессор _____ С.Д. Никонов

Дата «30» августа 2024 г.

Телефон: +8-(913)-915-63-74.

e-mail: sibnovomed@mail.ru

630082, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Вавилова, д. 14.

30.08.2024 г.

Подпись
Дмитрий Илья
Наговицын



Никонов Сергей

Д. А. Мамонтова