

ВІДЗИВ

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Саричева Леоніда Петровича на дисертаційну роботу Щукіна Дмитра Володимировича на тему «Обґрунтування хірургічної стратегії при лікуванні нирково-клітинного раку з макроскопічним внутрішньовенозним поширенням», поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – урологія.

Актуальність обраної теми. Вибір хірургічної тактики при внутрішньовенозному поширенні нирково-клітинного раку (НКТ) залишається однією з найбільш складних проблем онкологічної урології. Недоліки техніки видалення пухлинних тромбів за допомогою балонних катетерів та технологій штучного кровообігу призвели до розробки альтернативних методів, що дозволяють повністю контролювати ретропечінковий та інтраперикардіальний відділи нижньої порожнистої вени (НПВ) та ниркову артерію. Проте сумарний досвід таких операцій невеликий, а результати нерідко бувають суперечливими. Лише поодинокі публікації присвячені органозберігаючій хірургії (ОЗХ) у пацієнтів з внутрішньовенозним поширенням нирково-клітинного раку. Поза увагою залишилось вивчення біологічних властивостей НКТ з внутрішньовенозним поширенням. Стандартні прогностичні параметри, що включають стадію пухлини та її гістологічну градацію в багатьох випадках малоінформативні, що робить актуальним пошук нових морфологічних факторів прогнозу.

Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до НДР кафедри загальної, дитячої та онкологічної урології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Діагностика та лікування онкоурологічних захворювань» № 0110U002438.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі, їх достовірність та новизна. Дисертант поставив за мету підвищити якість лікування хворих

на НКР з внутрішньовенозним поширенням шляхом розробки оптимальної хірургічної тактики та формування ефективних діагностичних та лікувальних алгоритмів.

Робота базується на достатньому за об'ємом клінічному матеріалі - результатах обстеження та хірургічного лікування 159 хворих на нирково-клітинний рак з внутрішньовенозним поширенням, анатомічному дослідженні 35 тіл померлих, глибокому аналізі вітчизняної та зарубіжної літератури, адекватних поставлених меті методах дослідження.

Висновки та наукові положення достовірні, логічно витікають із матеріалів дослідження.

Повнота викладу отриманих результатів дисертаційної роботи у наукових фахових виданнях. Результати дисертаційної роботи висвітлені у 34 публікаціях, з яких 23 наукові праці надруковані у спеціалізованих журналах, з них 8 статей - одноосібно, 7 – у виданнях, які входять до наукометричних баз даних, 1 монографія, 9 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 1 патент.

Значимість одержаних результатів для науки та практики полягає в тому, що автором вивчена ефективність та обгрунтовані показання до венакаватромбектомії без попередньої перев'язки ниркової артерії. Доведено перевагу нового хірургічного підходу до ниркової артерії через пересічену ниркову вену.

Вперше на підставі анатомічних і клінічних досліджень розроблено методику контролю ретропечінкового відділу НПВ через формування поперечного тунелю під вічками головних печінкових вен, яка може виступати альтернативою технічно більш складної piggyback мобілізації печінки. Визначено переваги T-подібної діафрагмотомії без розтину перикарда при супрадіафрагмальному поширенні пухлинного тромбу.

Вперше доведено, що основними джерелами кровотеч з ізольованого сегменту НПВ виступають не варіантні поперекові вени, як вважалося раніше, а поперекові вени, що відкриваються на рівні інфраренального

відділу НПВ. Розроблені критерії прогнозування та запропоновано алгоритм профілактики кровотеч з просвіту ізольованого сегменту НПВ.

Вивчена ефективність та удосконалена техніка органозберігаючих хірургічних втручань при внутрішньовенозному поширенні нирково-клітинного раку.

Вперше визначена патогенетична значущість експресії імуногістохімічних маркерів (MMP-9, VEGF, CD-31, колаген IV типу та інші) в розвитку внутрішньовенного поширення НКР.

Матеріали дисертації впроваджені в практику роботи КЗОЗ «Обласний клінічний центру урології і нефрології ім.В.І.Шаповала» (м. Харків), ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева НАМН України», Національного інституту раку МОЗ України (м. Київ), використовуються у навчальному процесі на кафедрі урології, нефрології і андрології Харківського національного медичного університету, на кафедрі загальної, дитячої та онкологічної урології Харківської медичної академії післядипломної освіти, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Оцінка змісту та якості оформлення дисертаційної роботи.

Дисертація викладена українською мовою відповідно до загальноприйнятого плану побудови наукового дослідження. Основний текст дисертації викладено на 301 сторінці машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 75 таблицями, 114 рисунками. Список літератури складається з 199 джерел, в тому числі 166 іноземних авторів.

У вступі розкрита сутність і сучасний стан проблеми, обґрунтовано доцільність, сформульовано мету й задачі дослідження.

Аналіз джерел інформації свідчить, що особливістю НКР є схильність до внутрішньовенної інвазії. Разом з тим, за даними різних авторів відмічається розбіжність частоти «високих» пухлинних тромбів.

Автор ретельно аналізує переваги та недоліки окремих методик, видалення пухлинних тромбів, частоту та причини ускладнень, які найчастіше пов'язані з технікою та успішністю виконання етапу перев'язування ниркової артерії. Надзвичай складна техніка хірургії «високих» пухлинних тромбів стала приводом до розробки нових методів, які дозволяють повністю контролювати верхні відділи НПВ шляхом мобілізації печінки, у тому числі у *riggyback* варіантах. Проте через брак знань про особливості венозної анатомії виконання таких операцій часто буває надзвичай складним, а інколи взагалі неможливим.

До найбільш проблемних відносять пухлини, котрі поширюються на супрадіафрагмальний відділ НПВ, доступ до якого може супроводжуватися життєво небезпечними ускладненнями. Хірургічні методики, котрі дозволяють розв'язати проблему, ще недавно обмежувалися стернотомією зі штучним кровообігом або без нього та застосуванням балонних методик. Ведеться активна розробка альтернативних, більш безпечних доступів. Разом з тим бракує інформації відносно анатомії супрадіафрагмального відділу НПВ та каводіафрагмального з'єднання. Однією з причин кровотеч під час операції можуть стати анатомічні особливості варіантних поперекових вен параренальної зони.

Прогрес у галузі органозберігаючої хірургії призвів до розширення показань до збереження нирки при внутрішньовенозній макроскопічній пухлинній інвазії. Однак, більшість публікацій представлена звітами про поодинокі клінічні спостереження.

Особливості внутрішньовенозного поширення НКР тісно пов'язані з біологічними властивостями пухлини. Разом з тим, майже відсутня інформація про імуногістохімічні характеристики означеної форми НКР. Визначення додаткових прогностичних ознак дозволить з'ясувати причини різної поведінки пухлин при однаковій клінічній стадії і ступеню диференціювання. Таким чином, в огляді літератури автор визначає широке коло питань, що потребують подальшого вивчення.

Глава 2 характеризує матеріали і методи дослідження. Методики загальноклінічних, морфологічних, анатомічних, комп'ютерно-томографічних та статистичних методів дослідження сучасні. Статистична обробка матеріалу дозволила підтвердити достовірність одержаних результатів.

Глава 3 висвітлює особливості хірургічної техніки тромбектомії без попередньої перев'язки ниркової артерії. Результати дослідження доводять, що запропонований передній підхід до ниркової артерії після виконання тромбектомії є оптимальним у складних клінічних ситуаціях, коли стандартні варіанти доступу до артерії неможливі. При цьому, звертає на себе увагу значно більший рівень інтраопераційної летальності у пацієнтів без попередньої перев'язки ниркової артерії.

Глава 4 присвячена анатомічному та клінічному обґрунтуванню техніки контролю ретропечінкового відділу НПВ через формування поперечного тунелю під вічками головних печінкових вен. За результатами дослідження успішно виконати piggyback мобілізацію вдається у 80,0%, тоді як формування тунелю стає можливим у 50,0% випадків. При цьому, автор акцентує увагу на тому, що створення поперечного тунелю супроводжується меншими технічними труднощами і займає менше часу.

Глава 5 присвячена анатомічному та клінічному обґрунтуванню оптимального хірургічного підходу до правого передсердя та супрадіафрагмального відділу НПВ без використання штучного кровообігу і балонних методик. Автор висвітлює особливості анатомії супрадіафрагмального відділу НПВ, каводіафрагмального з'єднання та правого діафрагмального нерва, перетинання якого може бути життєво небезпечним внаслідок порушення дихальної функції. За результатами клінічних спостережень, T-подібну та циркулярну діафрагмотомію можна вважати більш безпечною альтернативою класичної серединної стернотомії.

Глава 6 висвітлює інформативність окремих методів ідентифікації основних джерел кровотеч з ізольованого сегменту НПВ при тромбектомії.

За результатами дослідження, у половині спостережень існує ризик клінічно значущої кровотечі із зони васкулярної ізоляції тромбу, що зумовлено дренаванням верхніх поперекових вен в безпосередній близькості від вічок ниркових вен. Розроблені критерії та запропонований алгоритм профілактики кровотеч з просвіту НПВ на підставі інформації про локалізацію і число верхніх поперекових вен у «зоні ризику».

Глава 7 висвітлює результати хірургічного лікування хворих з макроскопічною внутрішньовенозною інвазією НКР. За результатами мультиваріантного аналізу, достовірне прогностичне значення має рівень поширення пухлинного тромбу на НПВ.

Глава 8 присвячена оцінці результатів ОЗХ при внутрішньовенозному поширенні НКР. Встановлено, що загальний рівень периопераційних ускладнень ОЗХ достовірно не відрізняється від таких після виконання нефректомії, а онкологічні результати значно перевершують показники для групи нефректомії. При цьому виникають запитання відносно частоти та ролі ретроградного поширення пухлини у систему інтратенальних вен як причини рецидиву.

Глава 9 висвітлює патоморфологічні особливості внутрішньовенозних пухлинних тромбів. Встановлено, що матриксна металопротеїназа-9, фактор росту ендотелію судин, колаген IV типу та інші фактори відіграють важливу роль у патогенезі внутрішньовенозного поширення НКР. Рівень експресії імуногістохімічних маркерів може виступати патогенетичним фактором.

Заключний розділ дисертаційної роботи узагальнює отримані результати у контексті з даними літератури. Автор визначає, що видалення пухлинних тромбів НПВ без використання штучного кровообігу є складним, але ефективним хірургічним втручанням, а запропоновані модифікації окремих етапів операції дозволяють значно спростити її виконання.

Висновки у повній мірі відображають результати наукової роботи.

Таким чином, поставлені мета і задачі дослідження вирішені.

Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

Рекомендації щодо впровадження результатів дослідження.

Результати наукового дослідження дозволяють підвищити ефективність лікування хворих на НКР з макроскопічним внутрішньовенозним поширенням і рекомендуються для впровадження у клінічну практику та навчальний процес у медичних вузах і післядипломній підготовці лікарів-урологів, онкологів.

Зауваження до дисертаційної роботи.

За своєю актуальністю та науковою новизною, яка полягає в обґрунтуванні хірургічної стратегії при лікуванні НКР з макроскопічною внутрішньовенозною інвазією, об'ємом дослідження та манерою викладення матеріалу робота складає гарне враження. Робота добре ілюстрована рисунками і фотографіями макропрепаратів, мікропрепаратів та окремих етапів оперативних втручань. Принципових зауважень немає. Мають місце поодинокі невдалі вирази. На мій погляд, глави 3, 4, 5, 6 перевантажені ілюстративним матеріалом у вигляді фотографій, які нерідко дублюють схематичні рисунки. З метою кращого подання матеріалу частину ілюстрацій у вигляді таблиць було б доцільно представити графіками, діаграмами, тощо.

У порядку дискусії виникають запитання:

1) Чим Ви пояснюєте більший рівень інтраопераційної летальності (9,4% проти 2,5%) при перев'язці ниркової артерії після виконання тромбектомії? Ускладненнями, що пов'язані з крововтратою, іншими причинами?

2) Чи має принципові переваги запропонована Вами методика створення поперечного тунелю перед piggyback мобілізацією печінки?

3) В чому причина відмінностей анатомії варіантних поперекових вен за результатами Вашого дослідження і роботи А.Аbbasi зі співавторами?

4) Дайте порівняльну оцінку інформативності окремих методів ідентифікації «зони ризику кровотечі» при васкулярній ізоляції тромбу у НПВ?

5) Ваш погляд відносно ролі ретроградного поширення пухлини у систему інтрааренальних вен як причини рецидиву у збереженій нирці?

Висновок

Дисертаційна робота Щукіна Дмитра Володимировича на тему «Обґрунтування хірургічної стратегії при лікуванні нирково-клітинного раку з макроскопічним внутрішньовенозним поширенням» є закінченим науковим дослідженням, що характеризується науковою новизною та сучасним підходом до реалізації вкрай складної проблеми онкологічної урології. За актуальністю теми, обсягом досліджень, науковою новизною та практичною спрямованістю дисертаційна робота Щукіна Дмитра Володимировича на тему «Обґрунтування хірургічної стратегії при лікуванні нирково-клітинного раку з макроскопічним внутрішньовенозним поширенням» повністю відповідає вимогам “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань” ДАК України, які ставляться до докторських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – урологія.

Завідувач кафедри урології з судовою медициною
Вищого державного навчального закладу України
“Українська медична стоматологічна академія”
доктор медичних наук, професор

Л.П. Саричев

