

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Сакало Валерія Севастьяновича
на дисертацію Щукіна Дмитра Володимировича за темою:
**«Обґрунтування хірургічної стратегії при лікуванні нирково-клітинного
раку з макроскопічним внутрішньовенозним поширенням»**
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за
спеціальністю 14.01.06 – урологія

1. Актуальність теми та її зв'язок з планами наукових робіт установи. Тема, яку обрав здобувач для своєї дисертаційної роботи, є сучасною та актуальною, тому що сучасні методики хірургічного лікування нирково-клітинного раку, який супроводжується внутрішньовенозним поширенням, вимагають значного удосконалення. Це стосується контролю ниркової артерії, запобігання кровотечі з просвіту НПВ при кавотомії, спрощення техніки piggyback мобілізації печінки і розробки найбільш зручного і безпечного доступу до правого передсердя з боку черевної порожнини. Безумовно актуальним питанням залишається вивчення ефективності й безпеки органозберігаючої хірургії (ОЗХ) при макроскопічному внутрішньовенозному поширенні НКР. Дотепер залишається неясним прогностичне значення морфологічних параметрів пухлинних тромбів, тому аналіз морфологічних показників внутрішньовенозної частини новоутворення є важливим напрямом наукового пошуку. Вище викладене наглядно демонструє актуальність та необхідність даної роботи.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану НДР Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Діагностика та лікування онкоурологічних захворювань» (номер державної реєстрації 0110U002438).

2. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Доведена можливість виконання венакаватромбектомії без попередньої перев'язки ниркової артерії та представлений новий хірургічний підхід до ниркової артерії після тромбектомії через пересічену ниркову вену. Вперше

запропонована і проаналізована на підставі анатомічних і клінічних даних нова методика контролю ретропечінкового відділу НПВ, яка полягає у створенні поперечного тунелю під вічками головних печінкових вен.

Результатами анатомічного та клінічного досліджень доведена висока ефективність Т-подібної діафрагмотомії без розтину перикарда при підході до супрадіафрагмальної НПВ і правого передсердя з боку черевної порожнини в порівнянні з іншими видами діафрагмотомії.

На великому клінічному матеріалі представлені частота та об'єм кровотечі з ізольованого сегменту НПВ при виконанні тромбектомії. Доведено, що їх основними джерелами є не варіантні поперекові вени, як вважалося раніше, а поперекові вени інфраренального відділу НПВ, які відкриваються в так званій зоні ризику (10 мм нижче вічок ниркових вен).

Вперше запропонована пункційна проба та проведена оцінка її інформативності для прогнозування кровотечі з ізольованої ділянки НПВ при тромбектомії. Доведена безпечність та можливість виконання органозберігаючих хірургічних втручань при нирково-клітинному раку, який поширюється в ниркову та нижню порожнисту вену.

Вперше в тканині пухлинного тромбу вивчена експресія різних імуногістохімічних маркерів, які включають MMP-9, VEGF, CD-31, колаген IV типу та проведена порівняльна оцінка їх експресії в пухлинах без внутрішньовенозної інвазії, з мікроскопічною та макроскопічною внутрішньовенозною інвазією.

3. Практичне значення результатів. Приведений алгоритм контролю ниркової артерії при виконанні тромбектомії, який включає можливість перев'язки ниркової артерії як до виконання тромбектомії, так і після неї.

Розроблена методика контролю ретропечінкової НПВ шляхом формування поперечного тунелю під вічками головних печінкових вен, яка є можливою альтернативою виконанню piggyback мобілізації печінки. Приведена оцінка можливості виконання та безпеки різних доступів до супрадіафрагмальної НПВ з боку черевної порожнини.

Ідентифікована "зона ризику" попадання верхніх поперекових вен інфраренального відділу НПВ в ізолюваний сегмент порожнистої вени. Запропоновано алгоритм профілактики кровотеч з просвіту ізолюваного сегменту НПВ на підставі даних пункційної проби і візуальних методів дослідження.

Удосконалена техніка органозберігаючої хірургії нирково-клітинного раку з внутрішньовенозним поширенням за рахунок впровадження в клінічну практику методик екстраренальної та інтраренальної тромбектомії

4. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій.

Усі наукові положення, які викладені у дисертаційній роботі, отримані автором самостійно на основі результатів: анатомічного дослідження 35 трупів з метою обґрунтування нових хірургічних підходів до НКР з пухлинними тромбами НПВ; радіологічного дослідження 302 пацієнтів, яким проводилася мультидетекторна комп'ютерна томографія для визначення анатомічних особливостей поперекових вен; морфологічного та імуногістохімічного дослідження 94 пухлин нирки для визначення патологічних особливостей нирково-клітинного раку, що поширюється у венозну систему; клінічного дослідження 159 пацієнтів на нирково-клітинний рак, що поширювався у ниркову та нижню порожнисту вену, з яких у 132 було виконано нефректомію з тромбектомією, а у 27 - проведено органозберігаюче хірургічне втручання з тромбектомією.

Результати проведеної роботи апробовані на засіданнях наукових медичних товариств, науково-практичних конференціях, доповідях на конгресах та з'їздах урологічної спеціалізації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 34 наукових праці, з яких 23 публікації – у спеціалізованих журналах, з них 8 статей - одноосібно, 7 – у виданнях, які входять до наукометричних баз даних, 1 монографія, надруковано 9 тез в матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 1 патент РФ № 2325125 (2008).

5. Структура та зміст дисертації. Зміст дослідження викладено на 301 сторінках комп'ютерного тексту й складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження; висновків та списку літератури.

У вступі автором обґрунтовано актуальність проблеми, визначені мета та задачі дослідження, його наукова новизна, практична значущість, зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами Харківської медичної академії післядипломної освіти. Окреслено особистий внесок здобувача в дану роботу, відображено апробацію результатів дисертації та впровадження їх в практику, структура і об'єм дисертації.

У **першому розділі** автор приводить огляд сучасної літератури, в якому систематизує відомості, погляди і методологічні підходи відносно аспектів хірургічного лікування нирково-клітинного раку з внутрішньовенозним поширенням. Зокрема, наведені історичні аспекти, існуючі класифікації пухлинних тромбів, ретельно описані хірургічні методи лікування пухлинних тромбів різного рівня, проаналізовані джерела кровотечі з просвіту НПВ при венакаватромбектомії, відображений сумарний досвід використання техніки ортотопічної трансплантації печінки при видаленні пухлинних тромбів НПВ. Окремо розглянуті питання органозберігаючої хірургії НКР з макроскопічним внутрішньовенозним поширенням, а також морфологічні та імуногістохімічні особливості пухлинних тромбів. В завершенні огляду літератури автором приведені не вирішені на сьогодні питання та обґрунтована доцільність проведення подальших досліджень.

Другий розділ присвячений матеріалам та методам дослідження, використаним у процесі роботи. Слід наголосити на ретельність і системність відображення в цьому розділі методик клінічного, анатомічного, радіологічного та морфологічного досліджень, які були присвячені різним аспектам венакаватромбектомії і вивченню біологічних особливостей пухлинних

тромбів. Послідовність і сенс викладеного цілком підпорядковані меті і задачам дослідження.

Третій розділ присвячений результатам хірургічної тактики, яка включає виконання тромбектомії до перев'язки ниркової артерії. Автором надані результати використання переднього доступу до ниркової артерії після тромбектомії, а також проведений порівняльний аналіз різних методів контролю ниркової артерії до і після тромбектомії. Розділ добре ілюстрований на доступному інформаційному рівні.

В **четвертому розділі** наведені результати анатомічного та клінічного дослідження можливості виконання та безпеки поперечного тунелю під вічками головних печінкових вен в порівняльному аспекті з результатами piggyback мобілізації печінки.

У **п'ятому розділі** аналізуються результати анатомічного дослідження щодо можливості виконання та безпеки хірургічних доступів до супрадіафрагмального відділу НПВ і правого передсердя з боку черевної порожнини. Окремим підрозділом наводяться результати клінічного досвіду використання різних хірургічних доступів до інтраперикардіальної НПВ і правого передсердя при венакаватромбектомії.

У **шостому розділі** поданий аналіз частоти та інтенсивності кровотеч під час тромбектомії, ретельно описаний пошук джерел кровотечі з просвіту нижньої порожнистої вени. Надані порівняльні результати анатомічного та МДКТ досліджень джерел кровотечі з ізольованої ділянки НПВ, продемонстрована інформативність пункційної проби у прогнозуванні цього ускладнення, а також запропонований алгоритм його профілактики.

Сьомий розділ присвячений загальним результатам хірургічного лікування хворих на НКР з внутрішньовенозним поширенням, зокрема ускладненням та виживаності пацієнтів. При цьому автор проаналізував розбіжності результатів лікування у пацієнтів з тромбами тільки ниркової вени та з тромбами НПВ і представив прогностичне значення клініко-

морфологічних параметрів пухлини на основі даних уніваріантного та мультиваріантного аналізу.

У **восьмому розділі** ретроспективно проаналізовані результати органозберігаючої хірургії (ОЗХ) у пацієнтів з внутрішньовенозним поширенням НКР. Окремим підрозділом представлений порівняльний аналіз результатів радикальної нефректомії та ОЗХ у хворих з пухлинними тромбами ниркової вени. Автор наголошує на можливість використання ОЗХ для лікування пацієнтів на нирково-клітинний рак і неопластичним венозним тромбозом, оскільки загальний рівень периопераційних ускладнень цього хірургічного підходу достовірно не відрізняється від частоти ускладнень після виконання нефректомії, а показники виживаності значно перевищують результати нефректомії.

У **дев'ятому розділі** розглянуті патоморфологічні особливості внутрішньовенозних пухлинних тромбів, зокрема їх мікро- та макроскопічні характеристики. Автором вивчено експресію різних імуногістохімічних маркерів в пухлинах та в неопластичних тромбах, зокрема, матриксної металопротеїнази 9 (MMP- 9), колагена IV типу, маркера ендотелію судин CD 31 та фактора росту ендотелію судин (VEGF).

Закінчується дисертація розділом, присвяченим обговоренню одержаних результатів (заключення) та висновками і практичними рекомендаціями. Всі вони цілком логічні, інформативні, обґрунтовані попередніми розділами роботи.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи і автореферату немає. Автореферат повністю відповідає змісту роботи.

Щодо дискусійних питань:

1. Яким чином інвазія пухлинного тромбу в стінку НПВ впливала на результати лікування пацієнтів?
2. Наскільки об'єктивною можливо вважати Вашу методику оцінки складності етапів хірургічного втручання?
3. Чи існують клінічні ознаки інвазії тромбу в стінку НПВ?

4. Одним із ускладнень доопераційної таргетної терапії є відрив тромбу і виникнення тромбоемболії. Чи можливо передбачити це ускладнення до проведення таргетної терапії?

Вказані зауваження не знижують загальної позитивної оцінки роботи.

6. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Одержані автором результати мають безперечну практичну значимість, можуть бути рекомендовані до застосування у тих галузях урологічної та онкологічної хірургії, що передбачають видалення пухлинних тромбів з просвіту ниркової або нижньої порожнистої вени.

7. Висновок. Дисертаційна робота Щукіна Дмитра Володимировича за темою: «Обґрунтування хірургічної стратегії при лікуванні нирково-клітинного раку з макроскопічним внутрішньовенозним поширенням» є самостійним закінченим науковим дослідженням, в якому наведено теоретичне узагальнення і нове рішення актуальної наукової проблеми урології - підвищення ефективності лікування пацієнтів на нирково-клітинний рак з розповсюдженням у венозну систему шляхом розробки оптимальної хірургічної тактики і формування алгоритмів лікування хворих із цією патологією.

Представлена дисертація цілком відповідає вимогам, що надаються до докторських дисертацій згідно п.11 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету міністрів України від 24.07.2013 № 567, а здобувач Щукін Дмитро Володимирович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.06 – урологія.

Завідувач відділу онкоурології
ДУ «Інститут урології НАМН України»,
доктор медичних наук,
професор



Сакало В.С.