

До председателя на научното жури
определено със заповед Р-109-274/26.06.2025г.
на Ректора на Медицински университет -- Варна

РЕЦЕНЗИЯ

от

проф. д-р Пенчо Тончев Тончев , д.м.

Р-л Катедра „Сестрински Хирургични грижи“

ФЗГ, МУ-Плевен

Относно: Защита на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ на тема: „Особености на екзокринната панкреасна функция след дуоденопанкреатична резекция по повод на аденокарцином“, разработен от д-р Николай Веселинов Николов, докторант към катедра „Хирургични болести“ към Медицински университет „Проф. Д-р П. Стоянов“ - гр. Варна, с научен ръководител Доц. д-р Пламен Чернополски, д.м.н. и научен консултант Проф. д-р Даниел Костов, д.м.н.

Настоящата рецензия е изготвена според предоставените ми Дисертация и Автореферат и комплекта електронни документи.

Д-р Николай Веселинов Николов е завършил Медицина в МУ-Варна през 2006 година и специализира хирургия в периода 2008-2013 година в МБАЛ „св Анна“ Варна. В периода 2015-2022 година работи в хирургичната клиника на ВМА-Варна , а след 2022 година отново е в . МБАЛ „св Анна“ Варна. Зачислен в докторантура по обща хирургия в МУ-Варна през 2024 година. Успешно изпълнил индивидуалния си план, издържал кандидатски минимум и публикувал 3 статии по темата. Има курсове и специализации в областта на чернодробната и лапароскопската хирургия Темата на дисертационния труд отразява неговите специализирани интереси в панкреатичната хирургия и онкологията.

В приложената „Декларация за регистрация на профили в научни бази данни“ е посочен профил на автора в „Google Scholar“ <https://scholar.google.com/citations?user=QDdD93QAAAAJ&hl=bg> , който съдържа множество публикации на теми от строителството, икономиката, физика акустика и др. и нито една от медицина. Отговорност на автора е да изчисти профила от чуждите публикации!

Представеният за оценка научен труд „Особености на екзокринната панкреасна функция след дуоденопанкреатична резекция по повод на аденокарцином“ е разработен в съответствие с изискванията за придобиване на научната и образователна степен „доктор“, онагледен е с множество фигури и таблици и е с общ обем от 133 страници, разпределени както следва:

I. Литературен обзор - 34 стр.

II. Цел и задачи - 1 стр.

III. Материали и методи - 9 стр.

IV. Резултати - 49 стр.

V. Обсъждане - 17 стр.

VI. Изводи - 1 стр.

VII. Заключение - 1 стр.

VIII. Приноси - 1 стр.

IX. Използвана литература - 15 стр.

АКТУАЛНОСТ НА ТЕМАТА

Актуалността на дисертационния труд се основава на факта, че панкреасният аденокарцином се нарежда на четвърто място като причина за смъртност от онкологични заболявания с изключително неблагоприятна прогноза. Екзокринната недостатъчност на панкреаса е сериозен проблем, който влияе върху качеството на живот и преживяемостта на пациентите. Въпреки това, проучванията върху динамиката на панкреасната екзокринна секреция след панкреатодуоденектомия са оскъдни и противоречиви, което прави настоящото изследване актуално и необходимо.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Изложеният върху 34 страници литературен обзор е систематичен и изчерпателен. Последователно са разгледани епидемиологията, етиологията, клиничната картина и съвременната диагностика на панкреасния аденокарцином. Подробно е представено хирургичното лечение, включително реконструктивните техники след дуоденопанкреатична резекция. Особено внимание е обърнато на физиологията на нормално функциониращ панкреас и ефектите на панкреатодуоденектомията върху екзокринната функция. Анализът на литературата е съвременен и включва 258 източника, от които 5 на кирилица.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Поставената цел "Да се проучи екзокринната функция след панкреатодуоденална резекция по повод неоплазми, следоперативната преживяемост, качеството на живот, връзката между малдигестията, туморния растеж и метастазирането, както и корелацията между видовете реконструктивни техники" е амбициозна, но адекватна на проблема. Петте задачи за изпълнението са точни и кореспондират с темата на дисертационния труд.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

В изследването са включени 92 пациенти с аденокарцином на главата на панкреаса, оперирани за период от 6 години (2017-2022 г.) в Клиника по хирургия на МБАЛ-Варна към ВМА. Критериите за включване и изключване са ясно дефинирани. Използваната методология е подходяща за целите на изследването, като се включва оценка на пърформанс статус, хематологични и биохимични показатели, образна диагностика и лабораторен анализ на екзокринната функция чрез фекална еластаза-1.

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от дисертационното изследване са представени подробно и систематично върху 49 страници. Анализът на 92 пациенти с аденокарцином на главата на панкреаса разкрива значими находки относно демографските характеристики, клиничните прояви и хирургичните резултати.

От демографска гледна точка средната възраст на пациентите е 67,8 години с минимална разлика в половото разпределение - 54,3% жени срещу 45,7% мъже. Механичният иктер се установява като най-честия първи симптом при 74,4% от случаите, като при 82,6% от иктеричните пациенти той е първата клинична изява на заболяването. При 30% от пациентите с механична жълтеница е извършен предоперативен жлъчен дренаж, като холангит се развива при 70% от стентираните болни.

Значима находка е честотата на подлежащ хроничен панкреатит при 60,5% от изследваните случаи, въпреки че само 19,2% са били предварително диагностицирани с това заболяване. Захарен диабет се констатира при 53,5% от пациентите предоперативно, като при групата с хроничен панкреатит честотата достига 46,2%.

Предоперативната оценка на екзокринната функция показва нарушена функция при 69,6% от случаите с нива на фекална еластаза-1 под 200 $\mu\text{g/g}$. Редукция на тегло се наблюдава при 73,91% от пациентите, като при 82,4% от тях тя е комбинирана с тежка екзокринна недостатъчност с нива на FE-1 под 100 $\mu\text{g/g}$. Клинично изявена малдигестия се регистрира при 80,8% от болните с нарушена екзокринна функция.

Образнодиагностичният анализ демонстрира силна корелация между скенеграфските критерии за хроничен панкреатит и интраоперативното определяне на панкреаса като "твърд" със статистическа значимост $r = 0,916$ при $p < 0,001$. При пациенти с диаметър на главния панкреатичен канал над 3 мм се установява екзокринна недостатъчност в 96,8% от случаите. При болни със скенеграфски критерии за панкреасна атрофия се констатира тежка екзокринна недостатъчност в 88,5% от случаите.

Хирургичните резултати показват съществени различия между двата типа реконструктивни техники. Панкреатогастроанастомоза е извършена при 63% от пациентите със средно оперативно време от 4,1 часа, докато панкреатойеюноанастомозата е използвана при 37% със средно оперативно време от 4,4 часа. Интраоперативната кръвозагуба под 500 мл се регистрира при 84,29% от ПГА групата и при 81,52% от ПЙА групата.

Анализът на усложненията разкрива значими различия между двете техники. Панкреатична фистула тип В се развива при 14% от пациентите с панкреатогастроанастомоза спрямо 7% при панкреатойеюноанастомозата, но нито един случай от ПГА групата не развива фистула тип С, докато при ПЙА групата този процент достига 7%. Постоперативна хеморагия тип С се наблюдава при 4% от ПГА случаите (изключително интралуминална) спрямо 7% при ПЙА групата (екстралуминална). Нарушено стомашно изпразване се констатира при 32% от панкреатогастроанастомозираните спрямо 21% при другата група.

Динамиката на екзокринната функция показва обща тенденция към запазване на предоперативните нива. Пред оперативно екзокринна недостатъчност се наблюдава при 69,6% от изследваните, като постоперативно този процент намалява до 60,9%. През първия месец тежка екзокринна недостатъчност се регистрира при 21,70% от ПГА групата спрямо 15,20% при ПЙА групата. Особено значима е находката, че при 35,7% от пациентите с панкреатогастроанастомоза се установява покриване на анастомозата със стомашна лигавица, което корелира силно с развитието на тежка екзокринна недостатъчност ($r = 0,678$ при $p = 0,001$).

Анализът на преживяемостта демонстрира статистически значимо различие между двете анастомотични техники. Средната преживяемост при пациенти с

панкреатогастроанастомоза е 9,966 месеца спрямо 8,067 месеца при панкреатоеюноанастомозата със статистическа значимост $p < 0,009$ по Log Rank теста. При анализ на влиянието на екзокринната функция се установява, че пациентите с тежка екзокринна недостатъчност имат средна преживяемост от 6,859 месеца при ПЙА спрямо 7,235 месеца при ПГА.

Проучването на връзката между екзокринната функция и туморната прогресия разкрива, че при 71,6% от пациентите с тежка екзокринна недостатъчност се наблюдава прогресия на заболяването в сравнение с 56,9% при болните с умерена недостатъчност или нормална функция. Метастазиране и рецидивирание в рамките на едногодишното проследяване се констатира общо при 39,13% от случаите.

Болничният престой се различава значително при наличие на усложнения. При пациенти с фистула тип В средният общ престой е 20,67 дни спрямо 15,15 дни при контролната група, докато при фистула тип С този показател достига 21,75 дни. Механичният иктер се очертава като независим рисков фактор, като 92,1% от всички усложнения се развиват при иктерични пациенти.

ОБСЪЖДАНЕ

В главата "Обсъждане" резултатите са интерпретирани в контекста на съществуващата литература. Авторът демонстрира добро познание на проблематиката и прави валидни сравнения с публикувани данни. Признават се ограниченията на изследването и се подчертава необходимостта от проспективни проучвания.

ИЗВОДИ

Изводите от дисертационното изследване са формулирани като шест основни заключения, които отразяват ключовите находки от анализа.

Първият извод подчертава диагностичната стойност на образните критерии за оценка на панкреасната функция. Установява се, че скенеграфските параметри за хроничен панкреатит и интраоперативната консистенция на жлезата демонстрират висока степен на корелация с екзокринния капацитет на панкреаса. Тази находка предоставя на хирурзите възможност за предоперативна оценка на функционалното състояние на жлезата без необходимост от инвазивни изследвания.

Вторият извод акцентира върху специфична особеност на панкреатогастроанастомозата. Констатацията, че при над една трета от пациентите се развива покриване на анастомотичната повърхност със стомашна мукоза, което води до влошаване на екзокринната функция, налага препоръка за рутинно ендоскопско проследяване.

Лигавичното надрязване в тези случаи може да подобри постоперативната панкреасна функция.

Третият извод потвърждава превъзходството на панкреатогастроанастомозата по отношение на тежките усложнения. Демонстрира се по-нисък дял на усложнения клас С според ISGPS класификацията, по-кратък болничен престой и по-добро запазване на екзокринната функция. Тези резултати подкрепят използването на тази техника при подходящи пациенти.

Четвъртият извод идентифицира предоперативния механичен иктер като независим прогностичен фактор. Установява се негативното му влияние върху преживяемостта, което вероятно се дължи на нарушената чернодробна функция и повишената честота на следоперативни усложнения при тези пациенти.

Петият извод разкрива връзката между екзокринната функция и онкологичната прогноза. Статистически значимото различие в прогресията на процеса между пациенти с тежка екзокринна недостатъчност и тези със запазена функция предполага биологична роля на храносмилателните нарушения в туморната биология. Тази находка има потенциал да влияе на терапевтичните подходи.

Шестият извод синтезира връзката между екзокринната функция и преживяемостта. Установява се, че запазената дигестивна функция след операцията корелира с подобрена преживяемост и по-ниски нива на смъртност, което подчертава значимостта на функционалните аспекти в онкологичното лечение.

Тези изводи, взети в съвкупност, очертават екзокринната функция като ключов фактор в комплексното лечение на панкреасния аденокарцином, който влияе както върху ранните постоперативни резултати, така и върху дългосрочната прогноза на пациентите

ПРИНОСИ

Приносите на дисертационния труд включват динамично проследяване на екзокринната функция при утвърдените реконструкции, определяне на диагностичната стойност на косвените критерии за оценка на панкреасната функция и анализ на приживяемостта като функция на екзокринната активност.

КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ

Въпреки положителните аспекти на дисертационния труд, налице са няколко методологични ограничения, които намаляват научната стойност на изследването:

Методологични проблеми:

Изследването представлява ретроспективно кохортно проучване без ясно дефинирана контролна група. Терминът "контролна група" се използва некоректно за означаване на подгрупи от същата кохорта. Липсва power анализ за определяне на необходимия размер на извадката, като 92 пациенти за 6-годишен период представлява относително малка извадка.

Селекционният bias представлява сериозен проблем - изборът на реконструктивна техника зависи от "индивидуалните предпочитания на хирурзите", което компрометира сравнимостта на групите. Дванадесет-месечното проследяване е недостатъчно за онкологични изводи, а липсата на multivariate анализ не позволява адекватен контрол върху съпътстващи фактори.

Статистически анализ:

Не е приложена корекция за множествени тестове при множествени сравнения. Някои подгрупи съдържат твърде малко пациенти за валидни статистически изводи. Липсва multivariate логистична регресия за идентификация на независими рискови фактори.

Интерпретация на резултатите:

Авторът прави твърде категорични изводи въз основа на ограничени данни. Например, твърдението че "образнодиагностичните критерии с голяма степен на достоверност показват екзокринния капацитет" се базира на ретроспективен анализ с присъстващ bias. Препоръката за контролна гастроскопия се основава на честота от 35,7% в селектирана група, което е недостатъчна доказателствена основа.

Предполагат се причинно-следствени връзки въз основа на корелационни данни, особено по отношение на връзката между екзокринната функция и туморната прогресия. Изводите за влиянието върху метастазирането надхвърлят възможностите на ретроспективния дизайн.

Структурни проблеми:

Заглавието не отразява точно обхвата на изследването. По-подходящо би било "Сравнителен анализ на реконструктивните техники след дуоденопанкреатична резекция и тяхното влияние върху екзокринната функция при пациенти с аденокарцином".

По отношение на смъртността през първата година -пациентите с ПЙА имат 80% смъртност през първата година, а тези с ПГА -около 50%!

ПРЕПОРЪКИ

За преодоляване на посочените ограничения биха били необходими следните подобрения: проспективен рандомизиран дизайн с адекватна контролна група, power анализ за определяне на необходимия размер на извадката, по-продължително проследяване (минимум 3-5 години) за валидни онкологични изводи, multivariate анализ за контрол на объркващи фактори и по-консервативна интерпретация на резултатите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Независимо от посочените методологични ограничения, дисертационният труд адресира важна клинична тема и представя интересни наблюдения от българската клинична практика. Работата демонстрира сериозен подход към проучване на сложен хирургичен проблем и може да послужи като основа за бъдещи проспективни изследвания. Резултатите имат практическа стойност за хирурзите, работещи в областта на панкреатичната хирургия.

Библиографската справка е изчерпателна и съвременна. Изложението е ясно и последователно, а резултатите са представени систематично.

Имайки предвид актуалността на темата, клиничното значение на резултатите и необходимостта от развитие на панкреатичната хирургия в България, въпреки методологичните ограничения, изразявам своето становище "ЗА" защита на дисертационния труд и препоръчвам на почитаемите членове на научното жури да подкрепят присъждането на образователната и научна степен "доктор" на д-р Николай Веселинов Николов

1.09.2025

Плевен

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

Проф. Д-р Пенчо Тотчев, дм