

С Т А Н О В И Щ Е

от Доц. д-р Николай Василев Белев, д.м.
Катедра по пропедевтика на хирургичните болести
Медицински университет - Пловдив

на дисертационен труд

**„Особености на екзокринната панкреасна функция след
дуоденопанкреатична резекция по повод на аденокарцином“**

на: д-р Николай Веселинов Николов

за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ по
научна специалност „Обща хирургия“

Научен ръководител: доц. д-р Пламен Черноплоски, д.м.н.

Дисертационният труд е обсъден и одобрен за публична официална защита на Катедрен съвет на Катедрата по Хирургични болести, Медицински университет - Варна с доклад на катедрен съвет с вх. №102-1395/05.06.2025 и факултетен съвет и доклад с вх. №41 / 16.06.2025г. и съгласно Заповед Р-100-403/16.06.2025г. на Ректора на Медицински университет- Варна съм назначен за член на научно жури по защитата на дисертационния труд.

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за развитието на академичния състав в Медицинския университет "Проф. д-р Параскев Стоянов"-Варна.

1. Общо представяне на докторанта

Д-р Николай Веселинов Николов е роден на 19.07.1981г. в гр. Варна. Завършва средното си образование в хуманитарната гимназия „Константин Преславски“, гр. Варна през 2000 година. През 2006 година се дипломира като „Магистър по медицина“ в Медицински Университет, гр. Варна. През 2013 г. защитава специалност по „Обща

хирургия“. От 2014г.-2015г. е Началник на хирургичен екип към Клиниката по хирургия на МБАЛ-„Св. Анна“, гр. Варна. От 2015г.-2022г. работи като хирург към Клиниката по хирургия към МБАЛ-Варна, ВМА. От 2022г. до момента д-р Николай Николов е Началник на хирургичен екип към Клиниката по хирургия на МБАЛ-„Св. Анна“, гр. Варна.

2. Актуалност на темата

Биологията на рака на панкреаса, късното му диагностициране и липсата на ефективен скрининг за ранното откриване на този вид неоплазми са основните причини за лошата прогноза (7%-10% обща преживяемост). Панкреатодуоденектомията е единственият лечебен подход, осигуряващ потенциално излекуване при пациенти с аденокарцином на главата на панкреаса, като операцията се свързва с висок процент на постоперативен морбидитет 18-52%, както и периоперативен морталитет до 4%. Комбинацията между голяма хирургична интервенция и ограничена очаквана преживяемост прави фактора качество на живот изключително важен за тези пациенти. Постоперативните усложнения са една от водещите причини за влошаване на този показател след дуоденопанкреатична резекция по повод неоплазми. Панкреасната екзокринна недостатъчност е свързана с дефицит на микронутриенти и мастноразтворими витамини. Ензимната заместителна терапия е свързана с подобряване на преживяемостта, според множество изследвания. Поради оскъдните и противоречиви проучвания върху динамиката на панкреасната екзокринна секреция след панкреатодуоденектомия по повод неоплазми и липса на задълбочен анализ върху взаимовръзката им с вида реконструктивна техника, е целесъобразно от научна гледна точка да бъдат детайлно изследвани. В този смисъл актуалността на темата е безпорна.

3. Познаване на проблема

Представеният анализ на 121 дуоденопанкреатични резекции(средно около 24 дуоденопанкреатични резекции годишно) показва достатъчна натовареност за задълбочено познаване и търсена по темата от Д-р Николай Николов. В достъпната литература е слабо застъпена периоперативната оценка на панкреасния екзокринен капацитет. Проучванията върху екзокринната функция на панкреаса според вида реконструкция са с противоречиви резултати, което налага по-задълбочено изследване. Последствията от панкреато-гастроанастомозата върху дългосрочната физиология на храносмилането са недостатъчно проучени и изискват по-нататъшни изследвания. Различните проучвания върху отношението на използваната

анастомотична техника към ранните постоперативни усложнения са с разнопосочни резултати. Анатомичната цялост и функционалната годност на панкреасния канал след дуоденопанкреатична резекция изискват допълнителни клинични проучвания. Ензимът фекална еластаза 1 директно отразява секреторния капацитет на жлезата с най-голяма статистическа достоверност. Въпреки задълбоченото познание върху специфичната биология на панкреасния аденокарцином е слабо проучен директният ефект на панкреасната ензимна недостатъчност върху туморния растеж и метастазиране. Представените изводи от литературата са плод на аналитичен прочит и предполагат задълбочени познания от кандидата, както и много добра основа за развитието на дисертацията.

4. Методика на изследването.

Извършено е ретроспективно кохортно проучване за период от 6 години (2017–2022 г.) в Клиника по хирургия на МБАЛ – Варна към ВМА. Осъществени са 121 дуоденопанкреатични резекции по повод неоплазми, като за целта на проучването са селектирани 92-ма болни с аденокарцином на главата на панкреаса. Останалите пациенти са отхвърлени поради несъответствие с включващите и изключващи критерии на изследването. Подборът е по възраст, пол, размер на тумора, хистологичен вариант, резекционна линия. Използвани са клинични и лабораторни методи за оценка на предоперативното общо състояние. От особено значение е стратифицирането на предоперативната екзокринна панкреасна недостатъчност според нивата на фекалната еластаза-1, както и нарушение в екзокринната панкреасна функция при пациенти с разширен панкреасен канал(>3мм) установен при образно изследване(спирална компютърна томография, магнитно резонансна томография). Хирургичните методи са застъпени при изследването на панкреасния дренаж според вида на извършената реконструкция(панкреатоейюно анастомоза, панкреатогастро анастомоза). Детайлно са представени техническите аспекти на двете техники. Стандартизиращият технически подход е от особено значение за редуциране на постоперативната панкреасна фистула, която е най-значимото постоперативно усложнение имащо значение и за развитието на постоперативна екзокринна панкреасна недостатъчност. Постоперативните усложнения в изследването се дефинират според класификациите на ISGPS и Dindo-Clavien. За целите на проучването са изследвани случаите с фистула тип В и С, интралуминална и екстралуминална хеморагия тип В и С, интраабдоминален абсцес, остър следоперативен панкреатит и нарушено стомашно изпразване. Изследвана е честотата на тези компликации при двата типа анастомотични техники. Специално внимание се обръща на усложненията, свързани с инсуфициенция на панкреасната анастомоза и

постоперативен остър панкреатит, тъй като те очаквано водят до атрофия на панкреасния остатък.

5. Оценка на дисертационния труд.

Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита на заседание на „Катедра по хирургични болести” при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна на 04.06.2025 г. Дисертационният труд съдържа общо 118 страници, онагледен е с 39 фигури и 43 таблици. Книгописът включва 258 заглавия, от които 5 на кирилица и 253 на латиница. Проучванията са осъществени в Катедра по хирургия при МБАЛ – София при ВМА и външна референтна клинична лаборатория. Докторантът работи в Клиниката по хирургия на МБАЛ „Света Анна” – Варна

Дисертантът поставя ясно формулирана **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 (панкреатогастро- и панкреатойеюно анастомоза) и ензимната активност.

За да се изпълни тази цел трябва да се изпълнят 5 задачи. Направени са 6 извода, които логично следват поставените задачи.

Резултатите са представени в подходящ аналитичен вид. В дескриптивен анализ е определена средна възраст на болните от 66 години, която е съпоставима с данните от литературата. Механичен иктер е първа изява на заболяването в 82,60% от пациентите. Това извежда хипербилирубинемията с нарастващ интензитет като един от най-честите симптоми в изследването. При 29,68% от иктеричните пациенти е установен нарушен коагулационен статус, резултат от влошена чернодробна синтетична функция. При 7,81% от болните е регистрирана влошена бъбречна функция с отклонения в кръвногазовия анализ и йонограмата. При 30% от пациентите извършен предоперативен билиарен дренаж, който е довел при две трети от тях до холангит, най-често причинен от грам-отрицателни микроорганизми от групата *Enterobacteriaceae*. Тези данни са аналогични на познати данни от литературата. Холангитът се очертава като един от самостоятелните рискови фактори за постоперативни усложнения след операция на Уипъл в проучвания контингент от

болни. Навременната етиологична диагностика и радикална оперативна интервенция при иктерични болни би намалила риска от тези усложнения.

Клиничната изява на панкреасния карцином не рядко се маскира от подлежащ хроничен панкреатит. 60,5% от проучваните пациенти са с подлежащ хроничен панкреатит, установен хистологично след операцията. Екзокринната недостатъчност, хроничното възпаление и често съпътстващият диабет се приемат като предпоставка за лош панкреатичен резерв предоперативно.

Включените в изследването болни се разделени на три групи според степента на екзокринна недостатъчност предоперативно, с цел да се проследи при кои от тях VDR – рецепторният механизъм (липса на мастноразтворимия витамин D) е възможна причина за отключване на туморния процес. Резултатите сочат 69,6% екзокринна недостатъчност и дефицит на вит. D, което прави възможен VDR рецепторния механизъм за инициация на неопластичния процес при тази част от изследваните. Редукцията на тегло е отчетена като втори по честота симптом при 73,91% от болните, като е комбинирана с панкреасна екзокринна недостатъчност 82,4%.

Резултатите от образните изследвания показват, че при 74,2% от изследваните случаи с диаметър на главен панкреатичен проток над 3 мм се наблюдава „твърд“ панкреас интраоперативно както и 96% екзокринна панкреасна недостатъчност. Този резултат дават основание разширеният панкреасен канал да бъде използван с голяма достоверност в предоперативното планиране на подходящ метод за панкреасна реконструкция след дуоденопанкреатична резекция. При пациентите със значима консумация на тегло сред изследваните се установи скенеграфски панкреасна атрофия и увеличен диаметър на панкреасния проток над 3 мм, което корелира с екзокринната панкреасна недостатъчност и хранителния дефицит. В обобщение на получените резултати може да се изведе заключение с клинично приложно значение, а именно степента на панкреасна атрофия и диаметърът на панкреасния канал, установени скенеграфски, са критерии, които говорят с голяма степен на достоверност за подлежаща екзокринна недостатъчност на база на хроничен панкреатит.

В хирургически аспект заслужава дебат двойно по-висок дял на фистула тип В при пациентите, подложени на панкреатогастроанастомоза (14%), сравнени с ПЙА групата (7%), като и липсата на панкреасна фистула тип С в същата група като тези данни не са реципрочни на по-високата честота на постоперативен панкреатит и интраабдоминални абсцеси в същата група. В сравнение с горепосочените данни в 7% от случаите с панкреатойеюноанастомоза се наложи реоперация по повод фистула тип С (За отбелязване при 73% от болните с панкреато-йеюно анстомоза е установен твърд панкреас). При представянето на подобни резултати задължително трябва да бъдат обсъждани, влиянието на фактори като ширина на панкреасния канал, консистенция на панкреаса, мастно натрупване в панкреаса, кръвозагуба, хирургична техника представена от различни хирурзи, външен дренаж. Малкият брой на болните с

панкреато-йеюно анстомоза е също повод за критика. Логично е установена по-висока честота на високостепенно кървене след панкреато-йеюно анстомоза, която е усложнена с панкреасна фистула тип С.

При изследване на пациентите, с инсуфициенция на панкреасната анстомоза, е установено, че 60% от пациентите с фистула тип В развиват скенеграфски установена атрофия на панкреаса следоперативно. Панкреасна атрофия вследствие фистула тип С се регистрира при всички изследвани. Тези групи от пациенти демонстрират влошена екзокринна функция в постоперативния период, което е достатъчно основание да се търсят възможности за редуциране на усложненията.

Предоперативно екзокринна недостатъчност се наблюдава в 69,6% от изследваните, следоперативно този процент спада до 60,9% . Тези данни потвърждават работната хипотеза за запазване на екзокринната функция, сравнима предоперативно и в постоперативния период. До голяма степен това се дължи на подлежащ хроничен панкреатит и базално изчерпан секреторен резерв на жлезата, следователно премахването на туморната обструкция на панкреатичния канал не води до пълно нормализиране на екзокринния капацитет на жлезата. Екзокринната панкреасна функция значимо се влошава след мукозациа на панкреасния канал при 35,7% от пациентите с панкреатогастро анстомоза. Това е потвърдено чрез ниските нива фекалната еластаза-1. Гастроскопската лигавичната резекция след лигавична облитерация на панкреасния канал е съобщена за първи у нас като метод за подобряване на панкреасна екзокринна секреция.

Паралелният анализ на екзокринната функция през едногодишния период показва тенденция към запазване на предоперативно установената екзокринна функция в следоперативния период. В рамките на изследването пациентите подложени на панкреатогастроанстомоза, демонстрират по-нисък относителен дял на тежка екзокринна недостатъчност спрямо тези с панкреатойеюноанстомоза. Съществува тенденция към запазване на по-ниски нива на смъртност в ПГА-групата. Съществува силна корелационна зависимост ($r = 0,568$; $p = 0,001$) между смъртността и екзокринната недостатъчност при изследваните групи. Прави впечатление високият процент постоперативна смъртност на втори месец (11% в двете групи), както и висока едогодишна смъртност (89%) при групата след панкреатойеюно анстомоза. По отношение на влиянието на екзокринната функция върху честотата на възникване на локалните рецидиви анализът на получените резултати показва, че при 71,6% от изследваните пациенти с тежка екзокринна недостатъчност се наблюдава прогресия на онкологичното заболяване в рамките на периода на проследяване.

В изследваната група с умерена екзокринна недостатъчност и нормална функция на остатъчния паренхим на задстомашната жлеза се наблюдава прогресия на заболяването в 56,9% от случаите. При подобна значимост на резултатите възниква хипотезата за влиянието на нормалната дегестивна функция върху прогресията на

панкреасния карцином.

Дискусията следва структурата на глава Резултати и това позволява на читателя да придобие ясни впечатления от мястото на авторските резултати сред данните световната литература. Един от рентгенологичните критерии за хроничен панкреатит в литературата е размер на панкреатичния канал над 3 мм . В това проучване е проследена корелацията между този показател и наличието на екзокринна недостатъчност. Установява се, че 96,8% от пациентите с диаметър на панкреатичния канал над 3 мм предоперативно са с нива на фекална еластаза под 200μgr. Този резултат дава възможност да се предвижда екзокринната функция посредством замерване на главния панкреатичен канал. Допълнително е проучено отношението на консистенцията на панкреасния паренхим към разширен панкреасен канал над 3 мм. В 74,2% от изследваните случаи с разширен главен панкреасен канал се установи „твърд“ панкреас, като субективният опит на хирурга тук би повлиял статистическите резултати(абсолютно нелогично е да се извършва реконструктивна панкреасна анастомоза „...според предпочитанията на хирурга“ С голяма степен на достоверност интраоперативната преценка на консистенцията на задстомашната жлеза се препокрива с резултатите от образната диагностика.

Постоперативните усложнения след панкреатодуоденектомия варират между 18 и 52%. Данните сочат до 4% постоперативна смъртност в центрове с голяма натовареност. Метаанализ на рандомизирани проспективни проучвания показва, че няма статистически значима разлика в честотата на усложненията при двете реконструктивни техники. Множество изследвания и метаанализи очертават като самостоятелен рисков фактор за образуване на панкреатична фистула наличието на „мека“ панкреасна текстура предоперативно. Настоящото изследване допълнително съпоставя текстурата на панкреаса и използваната реконструктивна техника. Панкреатогастро анастомозата е предпочетена при „мек“ панкреас в 68,40% от случаите към 26,60% в случай на „твърда“ панкреасна текстура. В 73,30% от случаите панкреатойеюноанастомоза е извършена в условия на фибротичен (твърд) панкреас, а в останалите случаи в условия на нормален панкреасен остатък. Тези резултати показват, че в изследването използваната техника на анастомозиране е зависима от индивидуалните предпочитания на хирурзите, извършили интервенциите, което го прави основен фактор влияещ на резултатите при споменатият подбор на болните. Въпреки, че започва с добра идея е очевидно липсата на лично присъствие и методологичен ред. Логично е хаотичното поднасяне на част от резултати на базата на хетерогенна група от болни оперирани от различни хирурзи със „собствени предпочитания“ по-важни технически въпроси. Едва 20-25% от пациентите с панкреасен дуктален аденикарцином преживяват 5 години. Високата едногодишна смъртност(89%) в група избрани болни(твърд панкреас, разширен панкреатичен канал) с панкреато-йеюно анастомоза, както и по-високата честота на панкреасна фистула тип С не е добър атестат.

6. Литературен обзор

Литературният обзор включва 258 източника, от които 5 на кирилица. В литературният обзор са анализирани множество съвременни мета анализи и рандомизирани изследвания по различните акценти заложи в кандидатската работа, което го прави достатъчно всеобхватен и задълбочен.

7. Автореферат

Авторефератът е с обем от 88 страници и съдържа всичко необходимо за резюмирането и описанието на дисертацията.

8. Приноси

С приносен характер е идеята за динамично проследяване на екзокринната функция след дуоденопанкреатична резекция, включително и влиянието на усложненията върху функционалната годност на остатъчния панкреаса както и проследяване на отношението на функционалната годност на панкреаса към физичните параметри на качеството на живот след дуодено-панкреатична резекция. Гастроскопската лигавичната резекция след лигавична облитерация на панкреасния канал е съобщена за първи у нас като метод за подобряване на панкреасна екзокринна секреция.

9. Заключение

Д-р Николай Николов е хирург с повече от 10 години трудов стаж по специалността, както и голям опит в областта на спешната и планова онкологична хирургия. Предложеният дисертационен труд има своята научна, практично-приложна стойност и потвърдителен характер за важността на оценката на панкреасната екзокринна недостатъчност и възможностите за нейното повлияване. Сложно е организирането на проспективни и още повече рандомизирани изследвания в рамките на хирургически процедури. Трудностите възникват от хетерогенната популация на пациентите (анатомични особености, различни стадии и биология на раковата болест, придружаващи заболявания, недохранване и т.н.), участието на много хирурзи с

различни критерий за прилагане на хирургични техники на лечение. В този смисъл е похвално всякакво изследване включващо хирургична техника и постоперативен мониторинг в краткосрочен и дългосрочен аспект. Предлагам на високо уважаваното Научно жури да присъди на д-р Николай Николов образователна и научна степен „ДОКТОР“ по представената тема .

гр. Пловдив
28.08.2025 г.

Доц. Д-р Николай Белев, д.м.

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