

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук профессора Ханевича Михаила Дмитриевича на диссертационную работу Пономарева Павла Александровича на тему: «Роль впервые диагностированного сахарного диабета в раннем выявлении рака поджелудочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Пономарева П.А. посвящено одной из актуальных проблем современной онкологии — диагностике рака поджелудочной железы. Данная патология по-прежнему характеризуется поздней диагностикой, что обуславливает неудовлетворительные результаты лечения. По данным мировой и отечественной статистики, удельный вес пациентов с первично установленными ранними стадиями рака поджелудочной железы не превышает 10–16%.

В последнее десятилетие активно разрабатываются различные подходы к раннему выявлению рака поджелудочной железы: жидкостная биопсия, анализ генетических панелей, совершенствование инструментальных методов диагностики. Тем не менее, большая часть из них являются технически сложными и не подходят для реализации в условиях повседневной клинической практики.

В этой связи особый интерес представляет изучение доступных клинических предикторов ранних стадий рака поджелудочной железы. Данные литературы свидетельствуют, что до 80% больных раком поджелудочной железы имеют нарушения углеводного обмена, а впервые выявленный сахарный диабет может рассматриваться как раннее проявление злокачественного процесса. Однако данные системных исследований,

посвящённых клиническим особенностям диабета и возможностям его использования для ранней диагностики РПЖ встречаются в единичных публикациях. Проведенное диссертационное исследование следует признать актуальным, полученные Пономаревым П.А. результаты имеют как теоретическое, так и практическое значение.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов подтверждается количеством наблюдений. Ретроспективная часть включает 176 пациентов, проспективная — 238 пациентов. Автором использованы современные методы статистической и математической обработки данных, что подтверждает высокую достоверность выводов. Применённые автором критерии включения и исключения обеспечили однородность сравниваемых групп.

Научные положения диссертационной работы полностью соответствуют паспорту специальности 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия». Оформление диссертации соответствует принятым требованиям. Структура и содержание работы полностью отражают цель и задачи исследования. Результаты работы доложены на научно-практических конференциях с международным участием. По теме диссертации автором издано 5 научных работ в которых отражены результаты исследования. При этом 3 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Научная новизна, практическая значимость исследования, сведения о внедрении полученных результатов

Цель исследования состояла в определении значения впервые выявленного сахарного диабета 2 типа в раннем выявлении рака поджелудочной железы.

Следует отметить, что автором впервые проведён анализ распространённости сахарного диабета 2 типа среди больных

злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. Изучены временные интервалы с момента его манифестации до окончательного установления диагноза. Определено место впервые выявленного сахарного диабета в качестве предиктора для направленного обследования пациентов. Предложенный алгоритм позволил в рамках организационного эксперимента диагностировать рак поджелудочной железы на I–II стадиях у 5 пациентов из 67 обследованных. Показано диагностическое значение определения уровня панкреатической эластазы-1 в раннем выявлении рака поджелудочной железы и установлена целесообразность применения этого показателя в клинической практике. Убедительно показано, что снижение концентрации панкреатической эластазы-1 менее 200 мкг/г является ранним проявлением онкологического заболевания. Следует отметить, что полученные результаты в значительной степени дополнили представления о нарушении экзокринной функции поджелудочной железы при развитии протоковой аденокарциномы.

Автором разработаны практические рекомендации по раннему выявлению рака поджелудочной железы, которые используются в клинической практике хирургического отделения № 2 ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» Минздрава России, а также в медицинских организациях Санкт-Петербурга и Ленинградской области, среди которых ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 32», СПб ГБУЗ «Центр амбулаторной онкологической помощи Петроградского района», что подтверждено актами внедрения.

Практическая реализация работы состоит в том, что впервые выявленный сахарный диабет у пациентов старше 50 лет с тенденцией к снижению массы тела является показанием к систематическому и углубленному обследованию на предмет раннего выявления рака поджелудочной железы. При этом, наиболее легким для определения лабораторным маркером следует считать концентрацию панкреатической эластазы-1 в кале, которую целесообразно оценивать один раз в квартал.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационное исследование изложено на 164 страницах. Построено стандартно. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы. Диссертационная работа включает 10 приложений, иллюстрирована 36 рисунками и 27 таблицами.

В главе «Обзор литературы» автор представляет критический анализ современных отечественных и зарубежных публикаций, посвящённых проблеме распространённости, смертности и раннего выявления рака поджелудочной железы. Обсуждается роль нарушений углеводного обмена в онкогенезе. Всего проанализировано 349 работ, в том числе 47 отечественных и 302 иностранных источников. Однако, она явно завышена по объёму (35 страниц). Охватывает все аспекты и направления, от эпидемиологии и патогенеза до анализа клинических и анамнестических особенностей. В этой связи глава оказалась чересчур раздробленной. Тем не менее, глава написана на высоком уровне, легко читается, последовательна и логична по своему изложению, что свидетельствует о научной эрудиции соискателя.

Во главе «Методология и база исследования» автор определяет объект и предмет исследования. Единицей наблюдения стали больные раком поджелудочной железы с нарушениями углеводного обмена. В главе отражен дизайн исследования, описаны критерии включения и исключения, применённые лабораторные и инструментальные методы диагностики. Для раскрытия цели научной работы автор использовал анализ, синтез, обобщение, а также методы статистической обработки полученных результатов. Исследование выполнялось в период с 2021 по 2024 гг. Сбор информации осуществлялся на базе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ, ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л.Д. Романа», ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», СПб ГБУЗ

«Медицинский информационно-аналитический центр», СПб ГБУЗ «Поликлиника № 32», СПб ГБУЗ «Поликлиника № 34». Условия отбора пациентов для углубленного обследования в проспективной части исследования были: возраст пациентов от 50 до 75 лет; установленный диагноз впервые выявленного сахарного диабета 2 типа; отсутствие в анамнезе злокачественных новообразований; отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации; наличие индивидуального добровольного информированного согласия, подписанного пациентом; возможность динамического мониторингирования пациентов на протяжении всего периода исследования. Представлен материал по лабораторным и инструментальным методам обследования пациентов при подозрении на рак поджелудочной железы. Дана характеристика методам статистической обработки научного материала.

В главе посвященной результатам исследования, автором проведён углублённый анализ распространённости и смертности от рака поджелудочной железы и сахарного диабета 2 типа в Санкт-Петербурге за период 2018–2022 гг. Установлено, что показатели первичной заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы достоверно не изменились, при этом удельный вес сахарного диабета 2 типа в структуре заболеваемости сахарного диабета составляет 89%. Наибольший удельный вес пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (77,6%) приходится на возрастную группу 50–75 лет, что позволило обосновать возрастной критерий для формирования групп риска. Автором проведён анализ роли впервые выявленного сахарного диабета как возможного раннего проявления злокачественного процесса. Установлено, что у 38,2% больных раком поджелудочной железы манифестация сахарного диабета 2 типа происходит в течение 12 месяцев до верификации онкологического диагноза. Выявлены статистически значимые различия в возрасте (медиана 57 лет) и индексе массы тела (медиана 22,2 кг/м²) у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом по сравнению с

пациентами с длительным анамнезом сахарным диабетом 2 типа и контрольной группой. Продemonстрировано, что у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом достоверно реже встречались поздние проявления рака поджелудочной железы, такие как механическая желтуха и потеря массы тела, что указывает на более раннюю стадию опухолевого процесса в момент манифестации диабета.

На основании данных, полученных в ходе ретроспективной части исследования автором, были разработаны критерии отбора пациентов в проспективной части исследования среди больных с впервые выявленным сахарным диабетом для направленного обследования с целью выявления рака поджелудочной железы. Из 238 участников были отобраны 67 пациентов в соответствии с предложенной методикой. В результате углублённого обследования у 13 пациентов выявлены объёмные образования поджелудочной железы, у 5 из них верифицирована протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (у 4 — на I–II стадиях). Автором показано, что уровень панкреатической эластазы-1 статистически значимо ниже у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы (медиана 187,8 мкг/г) по сравнению с контрольной группой (медиана 275,6 мкг/г), а частота экзокринной недостаточности поджелудочной железы (панкреатическая эластаза-1 < 200 мкг/г) в группе больных раком поджелудочной железы составила 60% против 11,1% в контроле.

В заключении автор обобщает и обсуждает итоги проведённого диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации обоснованы, сформулированы чётко и соответствуют поставленным задачам. Автореферат построен в соответствии со структурой диссертации и вместе с публикациями полностью отражает её основное содержание, выводы и практические рекомендации.

Замечания

Принципиальных замечаний по научному содержанию и оформлению работы не имеется. Отдельные стилистические неточности не влияют на качество работы и выводы, вытекающие из неё.

При изучении материалов диссертации возникли следующие вопросы, имеющие дискуссионное значение:

1. Имеется ли рост частоты рака поджелудочной железы в России и, в частности, в Санкт-Петербурге? Если имеется, то чем, на ваш взгляд, это обусловлено?
2. На каком этапе в настоящее время находится разработка конкретного онкомаркера для выявления рака поджелудочной железы, как например ПСА при раке предстательной железы?
3. Повышенный уровень глюкозы в крови считается благоприятным фоном для развития онкологических заболеваний и ускоренного роста злокачественной опухоли. Как это относится к больным раком поджелудочной железы?

Заключение

Диссертационная работа Пономарева Павла Александровича на тему: «Роль впервые диагностированного сахарного диабета в раннем выявлении рака поджелудочной железы», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором на основании выполненных автором исследований решена актуальная научно-практическая задача — улучшение раннего выявления рака поджелудочной железы у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом.

По своей актуальности, объёму выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости работа полностью

соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» ВАК Российской Федерации, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в новой редакции постановления правительства Российской Федерации от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой госпитальной хирургии
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного
педиатрического медицинского университета» МЗ РФ

Заслуженный деятель науки РФ

Заслуженный врач РФ

доктор медицинских наук профессор

М. Д. Ханевич

Подпись д.м.н., проф. М. Д. Ханевича
«удостоверяю»



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

191014, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.

Телефон: +7 (812) 275-73-60; Электронная почта: kafgoshirurgii@gpmu.org