

## НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

### УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На седници Научног већа Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 24.06.2019. године, број 9007/04 БТ именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„Утицај удружених повреда жучних водова и крвних судова на исход хируршке реконструкције“ кандидата др Борислава Тошковића запосленог у Клиничко – болничком центру „Бежанијска коса“.

Ментор је Проф.др Драгољуб Билановић и Коментор Доц. др Никица Грубор.

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

1. Проф. др Драган Радовановић, хирург, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду.
2. Академик САНУ Радоје Чоловић, професор емеритус Медицинског факултета Универзитета у Београду.
3. Проф.др Томислав Ранђеловић, хирург, професор Медицинског факултета Универзитета у Београду у пензији.

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

### **ИЗВЕШТАЈ**

#### **А) Приказ садржаја докторке дисертације**

Докторска дисертација др Борислава Тошковића написана је на укупно 112 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви рада, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература.

У дисертацији се налази укупно 21 табела, 16 графикона и 15 слика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији.

У **уводу** је дефинисано шта је то повреда жучних водова, који типови повреде постоје и какав патофизиолошки механизам настаје приликом повреде жучних водова. Наведена је детаљна класификација повреда, симптоматологија, примењена дијагностика као и лечење тј. хируршко збрињавање насталих повреда. На адекватан начин је у потпуности описано лечење као и очекивани постоперативни исход уз прогнозу болесника оперисаних од наведених повреда. Приказан је детаљан осврт на могуће компликације реконструкције жучних водова и лоше интерпретације снимака приликом дијагностике наведених повреда.

**Циљеви рада и истраживања** су прецизно дефинисани. Састоје се од испитивања учесталости васкуларних повреда код свих испитаника са повредом жучних водова а степен повреде жучних водова посебно је обрађен и класификован по признатим поделама у хепатобилиопанкреатичној хирургији.

У групи са васкуларним повредама утврђене су компликације постоперативног тока пре и после начињене реконструкције. Учињено је и поређење врста и тежина повреде настале код отворених операција жучне кесе и лапароскопских операција жучне кесе. Обрађено је и праћење болесника са добрим или лошим исходом реконструкције. Успостављени су предиктивни параметри на основу којих се може предвидети исход реконструктивне хирургије код болесника са повредама жучних водова.

У поглављу **материјал и методе** је наведено да се ради о кохортној проспективној студији где је укључено 64 болесника са повредом жучних водова. Јасно су назначени ексклузиони и инклузиони критеријуми. Наведено испитивање је изведено у Клиничко болничком центру „Бежанијска коса“ у Београду.

Детаљно је описан начин хируршких реконструкција жучних водова код преосталих 64 пацијента. Медицинска документација пацијената је ретроспективно прегледана. Преглед је обухватио демографске и клиничке карактеристике, врсту повреде, компликације због примарне процедуре, врсту реконструкције и исход.

Варијабле издвојене из доступних података су упоређене између група. Болесници су посматрани и подељени у пет група и то : у односу на присуство повреде крвних

судова, тежину васкулобилијарне повреде, степен повреде по Стразберговој подели и повреду крвног суда, тип запаљења жучне кесе (акутан или хроничан) и на технику холецистектомије.

Успешност реконструкције билијарног стабла дефинисана је недостатком хируршких компликација, укључујући потребу за даљим хируршким третманом и рекурентним жучним стенозама са холангитисом. Праћење пацијената је обављено 1, 3, 6 и 12 месеци након реконструкције повреде жучних водова, а након тога једном годишње до 7.година. Ова студија је спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом права човека, а одобрена је и од стране Етичког комитета, Медицинског факултета, Универзитета у Београду. Сви пацијенти су дали писани пристанак пре укључења у студију.

У поглављу **результати** детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати са прегледним табелама и графиконима.

**Дискусија** је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

**Закључци** сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Коришћена **литература** садржи списак од 158 референци.

## **Б) Кратак опис постигнутих резултата**

Спроведено испитивање др Борислава Тошковића на 64 пацијента је дало резултате, јасније идентификације компликација холецистектомије. Смањење могућности повреде жучних водова као и разматрање учесталости удружених повреда васкуларних и жучних структура је основа истраживања. Најважније достигнуће у овом истраживању је да изолована повреда десне хепатичне артерије не утиче на исход реконструкције код повреда жучног вода типа E2.

Инциденца повреде крвних судова у току операција у билијарној хирургији је већа него што је забележено литературним подацима што се из наведеног рада поменутог аутора и закључује. Опште прихваћено мишљење, да последице васкуларних повреда се чешће манифестују хроничним исхемијним процесом и доводе током дужег периода до рестенозе анастомозе на жучним водовима и поновног

оперативног лечења није у потпуности тачно. Изаоловане повреде хепатичне артерије као и повреде десне хепатичне артерије удружено са повредом жучног вода нису у корелацији са појавом рестенозе у дугом периоду праћења. Раније се сматрало да васкуларне повреде током лапароскопских холецистектомија чешће доводе до тежих оштећења јетриног паренхима у односу на повреде при отвореним (класичним) холецистектомијама.

Резултати испитивања др Борислава Тошковића не доказују разлику већ је заступљеност иста, како код лапароскопских тако код отворених холецистектомија. Што се тиче протеклог времена до момента препознавања повреда, такође, доказује да има разлике између група отворених и лапароскопских повреда. Мен-Витнијевим (*Mann-Whitney*) тестом добијена је високо статистички значајна разлика у времену од операције у групи отворене методе холецистектомије, а и код истих је сходно томе, забележен каснији моменат реконструкције. Лапароскопске повреде жучних водова су се раније препознавале у постоперативном опоравку а и самим тим су раније реконструисане.

Непосредну реконструкцију (унутар првих 24 часа) имало је 13 болесника (20,3 %), реконструкцију у периоду од два до четири дана имало је четири пацијента (6,3 %), од 5 до 40 дана имао је 21 пацијент (32,8 %), а после 40 дана имало је 26 болесника (40,6 %). Истарживањем је констатовано да је касна реконструкција дала боље резултате.

Од укупног броја болесника, петнаесторо њих (23,4 одсто) имало је повреду која је препозната током операције, док је 49 болесника (76,6 одсто) имало непрепознату повреду током операције. Наведена анализа подржава тезу о броју препознатих повреда у току рада, скоро 1/4. Код болесника је спроведена и потпуна дијагностичка обрада сем интраоперативно констатованих повреда и реконструкција, када је ангиографија било мултислајсна или директна накнадно обављена после реконструкције а у циљу идентификације васкуларних повреда.

Највећи проценат болесника има Е2 према Стразбергу тип повреде, док је тип Ц најређи. Дистрибуција болесника са Е1, Е3 и Е4 повредама је уједначена. Тип повреде Е2 је у групи лапароскопских повреда најзаступљенији. Код четири (15,4%) болесника је била присутна повреда типа Е4. Отвореном методом је регистрован сличан однос. Повреду крвног суда у току операције имало је 19 болесника (29,7 одсто), док је 45 болесника (70,3 одсто) било без повреде крвног суда у току операције.

Највећи проценат болесника имао је повреду десне хепатичне артерије (укупно 16 болесника, то јест 84,2 одсто), али од тог броја, шест је било удружено с повредом десне портне вене.

Резултатима је утврђено је да се ради о далеко већем проценту апсеца и/или некрозе јетре код болесника који су имали удружену повреду крвног суда и жучног вода што је и очекивано али је дало основу за даље испитивање код болесника са васкулобилијарном повредом. Број касних компликација код наведених повреда је 26,3%, док у групи без повреда крвних судова је свега 2,2%, скоро десет пута већа а односила се на атрофију јетре и стенозе анастомозе. Међутим највећи број компликација се односио на групу са повредом портног система. Укупан леталитет је 1,56%. Код лапароскопског типа операције већи је проценат удружених повреда крвног суда и жучног вода, ипак, утврђено је да нема статистички значајне разлике.

У групи са лапароскопски изведеном холецистектомијом, најчешће повреда је била десне хепатичне артерије у 26,9%. док комбинована повреда десне портне гране и десне хепатичне артерије се десила у 11,5% болесника. У групи која је рађена отвореном методом укупно је било 7,9% а највише повреда је деле десне хепатичне артерије као и десне портне гране (свега 3) али проценат је исти 7,9% болесника. Детаљним увидом у случајеве повреда, аутор доказује да је учесталост повреда десне хепатичне артерије чешћа код лапароскопских операција. Даље у резултатима у првих пет дана реконструисано је пет пацијената са васкуларном лезијом Е4 и са оклузијом заједничке хепатичне артерије. Реална учесталост повреде крвних судова током холецистектомије је непозната, јер се рутинска компјутеризована мултислајсна ангиографија код болесника са билијарном повредом не изводи. Аутор налази 29,7% васкулобилијарних повреда.

## **Ц) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе**

У току последње деценије се све више уочава проблем васкуларних повреда које су удружене са повредама жучних путева. Моменат реконструкције повреде у краћем или дужем периоду може имати битне последице на ефекат успешне реконструкције. Публикације које разматрају неведени проблем су извођене на основу анализе мањег узорка, са статистичког аспекта, или појединачних случајева, као и мета анализи

претходно реконструисаних случајева. Проблем могућност и перспектива васкуларне реконструкције је лимитирана временом протеклим од повреде до реконструкције, поготово што већина не само васкуларних, него и лезија жучних водова није препозната у време када су настале.

Детаљном анализом метода , резултата и дискусије и њихово упоређивање са литературом је обрађено у дискусији , где су сви резултати посебно обрађивани. Актуелност и озбиљност аутора у обрађивању теме се јасно види у детаљном осврту на могући историјски чиниоц ,увођење у хируршке центре широко прихваћене минимално инвазивне хирургије, развој минимално инвазивне хирургије у мањим и неспецијализованим центрима , учесталост повреда жучних водова у светској литератури.

Компликације које се обрађују могу бити далекосежне и решавати се са неколико оперативних захвата током живота што је и објашњено у неколико великих студија са преко 9000 операција (*Truant, 2010, Duca, 2003* ) а што одговара резултатима ове дисертације. Велики значај је у раном препознавања повреде, степена и нивоа лезије структура које су захваћене, комплексности реконструкције жучних водова и одлуке о термину реконструкције што је у складу са литературом

У зависности од локализације повреде жучних водова водећи рачуна о анатомским односима. Прегледом литературе треба напоменути да је у неколико истраживања најчешћи тип повреде у лапароскопској операцији била Е3 и Е4 , што у овом случају није доказано. Део дисертације се бави и проблемима “опасне” хирургије па има и у резултатима обрађиван аспект запаљења, који није утицао на исход реконструкције као и на појаву тешких оштећења јетре.а. (*Johnston 1986*) У одређеном броју случајева може се посумњати на удруженост са васкуларном лезијом. (*Pulitano, 2011 , Strasberg, 2011*) Са клиничког аспекта је јасно битно на време препознати наведену васкуларну лезију и тако предвидети даљи развој тока болести , што је јасно напоменуто у тези. Како смо навели реална учесталост повреде крвних судова током холецистектомије је непозната, јер се рутинска ангиографија код болесника са билијарном повредом не изводи,а у складу је са литературом где и даље постоје дилеме. (*Gigot , 2003, Belgithi , 2013*)

У студијама у којима су болесници који су имали билијарну повреду и начињену дијагностику после ревалуације налази се да је инциденција пратећих васкуларних

повреда и то до 39% код отворених и 47% код лапароскопских холецистектомија. (Belgihiti, 2007)

С друге стране, постоперативни морбидитет није тако високог процента (Pitt 1990, Madriaga, 2006). За разлику од студије коју обавља Буел (Buel) и сарадници није идентификована знатно већа стопу постоперативне смртности у болесника са удруженом васкулобилијарном повредом. Наведено истраживање није доказало већу смртност а то је опет у складу са Стјуартом (Stewart) и сар. као са и Бужонском групом где није било повећања морбидитета.

Дилема, да ли се рекурентна билијарна стеноза после реконструкције чешће јавља код удружених повреда остаје отворена. Са једне стране постоје разне серије са “раним” реконструкцијама као и серија са “касним” реконструкцијама билијарног стабла где је повређена десна хепатична артерија. Отежавајућа околност у расветљавању овог питања је и чињеница да и до стенозе често дође због лоше примарне реконструкције. Кофрон (Koffron) и аутори су убеђени у чињеници да се рестенозе, чешће него иначе јављају код васкуларних повреда. Код свих тешких удружених повреда је дошло до неког вида стенозе жучног канала у периоду од два месеца до три године. До наведених сазнања је довела и студија др Борислава Тошковића.

Реконструкције рађене у једном референтном центру што је и код аутора тезе био случај као и према Алвесу (Alves) и Дервенису (Dervenis) са сарадницима у њиховим истраживањима, не налазе разлог рестенозе у оклузији десне хепатичне артерије. Резултати ове студије су у складу са резултатима светске литературе из обрађиване патологије.

#### **Д) Објављени радови који чине део докторске дисертације**

*Borislav Tošković, Dragoljub Bilanović, Aleksandar Resanović, Slobodan Todorović, Davor Mrda, Bogdan Crnokrak, Igor Nađ. Management of major bile duct injuries following laparoscopic and open cholecystectomy – single center experience. Srp Arh Celok Lek. Online First, April 2019. DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH190206030T>*

## **Е) Закључак (образложење научног доприноса)**

Докторска дисертација др Борислава Тошковића до сада није обрађивана у нашим публикацијама. Колико је нама познато, ово је први писани рад који се односи на удруженост јатрогених билијарних и васкуларних повреда и њихов утицај на резултат хируршке реконструкције.

У свету оригинална литература која обрађује наведену проблематику је оскудна и везана је за центре који су високо специјализовани за решавање наведених компликација. Непобитан доказ, добијен овим испитивањем је да васкуларни статус, добијен мултислајсном ангиографијом јетре, у решавању јатрогених повреда, битан чиниоц у прогнози успешности реконструкције.

Стручни и научни допринос овакве врсте истраживања огледа се у идентификацији учесталости удружених повреда васкуларних и жучних структура у току операција у билијарној хирургији са потенцијалним увођењем у клиничку праксу обавезне ангиографије поред већ присутних алгоритама испитивања код сумње на повреду. Закључак, да изолована повреда десне хепатичне артерије не утиче на компликацију ране стенозе билиоентеричне анастомозе је једна чињеница која је од значаја за успешност реконструкције. Могућности реваскуларизације јетре после повреде десне хепатичне артерије као и успостављање колатералног артеријског крвотока има велики утицај у хирургији јетре. Оваква врста истраживања пружа и нова сазнања о регенеративној способности јетре и анатомских варијација крвних судова и жучних водова.

Операције на јетри и билијарном тракту су разноврсне у смислу патологије. Подразумевају различите ресекције јетре, хепатектомије, операције ехинококних цисти, апсцеса итд. Како је операција жучне кесе најчешћа операција у дигестивној хирургији сматрамо да је значај истраживања на овом пољу увек актуелан.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.



На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Борислава Тошковића и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 20.05.2020.год.

**Чланови Комисије:**

Академик Проф. др Радоје Чоловић,

---

**Ментор:**

Проф.др Драгољуб Билановић

---

Проф. др Драган Радовановић

---

**Коментор:**

Доц. др Никица Грубор

---

Проф.др Томислав Ранђеловић

---