

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет) Дюжевой Татьяны Геннадьевны о диссертационной работе Венгерова Вениамина Юревича «Миниинвазивные способы лечения хронического панкреатита, осложненного псевдокистами поджелудочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия

Актуальность

Работа посвящена актуальной проблеме. Известно, что заболеваемость хроническим панкреатитом варьирует от 0,04 до 5% общей популяции, псевдокисты поджелудочной железы наблюдаются у 20-40% больных хроническим панкреатитом, у 15-40% больных их наличие сопровождается осложнениями, представляющими опасность для жизни: инфицирование, разрыв, кровотечение. Псевдокисты поджелудочной железы не являются самостоятельным заболеванием, их рассматривают в контексте других проявлений хронического панкреатита, что определяет сложность выбора тактики лечения больных. Единого подхода к лечению псевдокист поджелудочной железы нет. В настоящее время, благодаря новым диагностическим и лечебным технологиям, появились возможности разработки подходов к лечению псевдокист с помощью миниинвазивных вмешательств. Особый интерес вызывают эндоскопические методы дренирования, в частности транслуминальные вмешательства под контролем эндосонографии – формирование эндоскопического цистогастроанастомоза. Несмотря на немалый опыт использования такого подхода, данные литературы свидетельствуют об отсутствии единого лечебно-диагностического алгоритма, что обусловлено как разной морфологической характеристикой псевдокист (отсутствием или наличием секвестров), связью с протоком поджелудочной железы, так и возможностью широкого выбора конструкции стентов.

Целью диссертационной работы В.Ю. Венгерова явилось улучшение результатов миниинвазивного хирургического лечения больных хроническим панкреатитом, осложненным псевдокистами поджелудочной железы.

Для достижения цели автором поставлены следующие **задачи**: провести ретроспективный анализ непосредственных и отдаленных результатов миниинвазивных способов хирургического лечения псевдокист поджелудочной железы, определить

причины неэффективности эндоскопического формирования цистогастроанастомоза, определить показания к применению миниинвазивных способов хирургического лечения и провести проспективный анализ дифференцированного подхода к выбору способа формирования эндоскопического цистогастроанастомоза.

Научная новизна

В.Ю. Венгеров изучил эффективность различных миниинвазивных способов лечения у больных хроническим панкреатитом, осложненным псевдокистами поджелудочной железы и доказал, что основными причинами неэффективности эндоскопического способа лечения являются присутствие секвестров в полости псевдокисты и наличие связи псевдокисты с протоком поджелудочной железы. Автор определил чувствительность различных инструментальных методов диагностики секвестров в полости псевдокисты и доказал, что лучшим методом является магнитно-резонансная томография. Разработал критерии выбора способа эндоскопического формирования цистогастроанастомоза в зависимости от топографо-анатомических особенностей расположения псевдокисты и характера ее содержимого, позволяющие снизить риск возникновения послеоперационных осложнений и рецидива псевдокист.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования В.Ю. Венгерова заключается в разработке концепции определения показаний к выбору способа дренирования при формировании эндоскопического цистогастроанастомоза. Работа имеет большое практическое значение. Разработан и внедрен диагностический алгоритм, позволяющий осуществить дифференцированный подход к миниинвазивному лечению больных в зависимости от наличия или отсутствия секвестров в полости псевдокисты, что позволило улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных.

Структура и содержание работы

Диссертация В.Ю. Венгерова написана в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, описания клинических наблюдений и методов исследования, 3 глав результатов исследования и их анализа, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации изложен на 109 страницах компьютерного текста, иллюстрирован 23 рисунками и 10 таблицами. Список использованной литературы включает 127 источников, из них 28 отечественных и 99 зарубежных. Работа написана в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Введение посвящено актуальности работы. Автор отмечает отсутствие единых подходов к диагностике и лечению больных хроническим панкреатитом, осложненным

псевдокистами поджелудочной железы, не решен вопрос о факторах, определяющих целесообразность применения того или иного вида миниинвазивного вмешательства. Недостаточно изучены эндоскопические способы лечения псевдокист. Помимо обоснования актуальности проблемы в разделе отражены цель, задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы, данные по апробации и внедрению в практику. Цель работы четко определена, задачи сформулированы корректно, их решение позволяет достичь цели проведенного исследования. Раздел «Научная новизна» полностью отражает проведенный автором анализ причин не достаточной эффективности эндоскопических методов лечения, предложенные критерии оптимального выбора способа эндоскопического формирования цистогастроанастомоза в зависимости от топографо-анатомических особенностей расположения псевдокисты и характера ее содержимого, позволяют снизить риск послеоперационных осложнений и рецидива псевдокист.

В обзоре литературы описаны современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе хронического панкреатита и псевдокист поджелудочной железы, лабораторной и инструментальной диагностике псевдокист поджелудочной железы, миниинвазивных способах лечения хронического панкреатита, осложненного псевдокистами поджелудочной железы. Анализ литературы позволил автору сделать следующее заключение: проблема миниинвазивных способов лечения псевдокист поджелудочной железы нуждается в дальнейшем изучении. Ключевыми вопросами являются: определение факторов, влияющих на выбор способа стентирования псевдокист и выработка единого лечебно-диагностического алгоритма.

Обзор отражает скрупулезность автора и знание литературы. Перечень использованной литературы включает 127 источников, что является достаточным для всестороннего анализа имеющихся в литературе данных.

Вторая глава посвящена характеристике клинических наблюдений и методов исследования. В основе научной работы лежит определение эффективности различных миниинвазивных способов лечения хронического панкреатита, осложненного псевдокистами поджелудочной железы, и оценка непосредственных и отдаленных результатов данных способов лечения. Автором проанализированы результаты диагностики и лечения 225 пациентов, страдающих хроническим панкреатитом, осложненным псевдокистами поджелудочной железы, которые находились на лечении в отделении хирургии печени и поджелудочной железы ГКБ им. С. П. Боткина за период с 2009 по 2019 гг. Работа основана на ретроспективных и проспективных исследованиях. Ретроспективная часть включала 101 больного: 32 пациентам (1 группа) выполняли

пункционно-дренирующий метод лечения, 69 (2 группа) – эндоскопическое формирование цистогастроанастомоза одним пластиковым стентом (у 46 больных секвестров в содержимом псевдокисты не было, у 23 – присутствовали). В проспективном исследовании (124 пациента) у 49 был сформирован эндоскопический цистогастроанастомоз с использованием двух пластиковых стентов (3 группа), у 75 – нитинолового самораскрывающегося стента (4 группа), при этом у 48 больных секвестров в полости псевдокисты не было, у 27 – они присутствовали.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет, с хроническим панкреатитом, осложненным псевдокистами поджелудочной железы более 5 см, не уменьшающимися в размерах в течение 6 недель после приступа острого панкреатита. Критерии невключения: высокий анестезиологический риск (ASA IV-V), размер псевдокисты менее 5 см, наличие острого панкреатита, ложных аневризм селезеночной артерии, кистозные опухоли поджелудочной железы.

Все сравниваемые группы и подгруппы были статистически сопоставимы по полу, возрасту, размеру псевдокист и их локализации. Псевдокисты располагались в головке у 15 (21,7%), теле – у 28 (40,5%), хвосте поджелудочной железы – у 13 (18,8%), занимали больше одного анатомического отдела – у 13 (18,8%) больных. 67 (97,1%) пациентов ранее находились на лечении в различных стационарах с диагнозом «острый панкреатит», а у 2 (2,9%) больных выявлены посттравматические псевдокисты.

В работе были использованы современные инструментальные и лабораторные методы исследования, включая ультразвуковое исследование, мультиспиральную компьютерную томографию органов брюшной полости с внутривенным введением контрастного препарата, магнитно-резонансную томографию в режиме МРХПГ, эндосонографию. Оценка ближайших результатов проводилась по характеру послеоперационных осложнений (классификация Clavien – Dindo), длительности госпитализации. Отдаленные результаты изучены в сроки 6, 12, 24 и 36 месяцев по данным МСКТ с контрастным усилением.

В.Ю. Венгеров провел сравнительный анализ двух видов миниинвазивных вмешательств при лечении больных с псевдокистами поджелудочной железы: пункционно-дренирующего способа под УЗ-наведением и эндоскопического транслуминального дренирования. Подробно описаны методики чрескожного дренирования и формирования эндоскопического цистогастроанастомоза. Отражены технические особенности проведения эндоскопического стентирования при

использовании пластиковых и нитиноловых стентов, а также этапной секвестрэктомии из полости псевдокисты.

Автор провел статистический анализ полученных в работе цифровых данных с использованием пакетов прикладных программ Statistica for Windows, v. 8.0 statsoft. При изучении основных характеристик исследования использовал параметрические критерии, а данные описывались как проценты от общего числа пациентов либо среднее \pm стандартное отклонение. Для оценки корреляции данных относительно друг друга использовался критерий согласия Пирсона χ^2 . Количественные показатели проверялись на соответствие нормальному (гауссовскому) распределению при помощи критерия Шапиро – Уилка. Для числовых данных использовался U-критерий Манна – Уитни и тест Краскала – Уолиса. Для сравнения выборок с распределением, приближенным к нормальному, использовался критерий Стьюдента. Вероятность $p < 0,05$ рассматривалась достаточной для вывода о достоверности различий между вариационными рядами.

Третья глава диссертационной работы В.Ю. Венгерова посвящена ретроспективному анализу результатов лечения 101 больного, которым произведены пункционно-дренирующие ($n=32$) и эндоскопические вмешательства с использованием одного пластикового стента ($n=69$). Автор не выявил достоверных различий в непосредственных результатах миниинвазивных вмешательств: послеоперационные осложнения (Grade III-IV по Clavien - Dindo) отмечены у 15 из 32 больных и у 42 из 69 ($p = 0,26$), длительность госпитализации составила $13,47 \pm 3,48$ и $14,12 \pm 5,39$ ($p = 0,27$), послеоперационный койко-день $12,28 \pm 3,39$ и $12,87 \pm 5,35$ ($p = 0,29$). Летальных исходов не было. Отдаленные результаты свидетельствовали об отсутствии достоверных различий в рецидиве псевдокист, рецидив отмечен у 5(15,6%) при пункционно-дренирующих вмешательствах и у 18(26%) при эндоскопическом лечении с использованием одного пластикового стента, $p = 0,4$. В то же время выявлены преимущества эндоскопического дренирования: не было потребности в последующих лапаротомных вмешательствах, тогда как у 11(34%) больных при чрескожном дренировании ввиду наружных панкреатических свищей они были произведены. Также срок удаления дренажей/стентов у больных после эндоскопического лечения псевдокист поджелудочной железы был достоверно меньше ($55,41 \pm 11,94$ против $85,59 \pm 61,59$, $p = 0,002$). В связи с высоким риском формирования наружного панкреатического свища в послеоперационном периоде от применения пункционно-дренирующего способа лечения псевдокист поджелудочной железы решено отказаться и более детально проанализировать полученные результаты эндоскопического стентирования одним пластиковым стентом.

Глава 4 посвящена клинично - инструментальному обоснованию выбора способа эндоскопического стентирования псевдокист поджелудочной железы. Автором были изучены причины неудовлетворительных результатов эндоскопического стентирования одним пластиковым стентом. Проведен многофакторный анализ зависимости осложнений от возраста, локализации, размера, связи псевдокисты с главным панкреатическим протоком и наличия секвестров в полости псевдокисты. Было показано, что основным фактором, влияющим на риск возникновения послеоперационных осложнений, является наличие секвестров в полости псевдокисты поджелудочной железы ($p = 0,001$). Вторичное инфицирование полости псевдокисты также было связано с наличием секвестров. Были выявлены некоторые закономерности. Дислокация стента наблюдалась у 6 из 9 больных, которым выполнялось эндоскопическое стентирование псевдокист в своде желудка, который, в отличие от антрального отдела и тела желудка, обладает большей подвижностью. Это приводило к увеличению диастаза между стенками псевдокисты и желудка, вследствие чего происходила миграция стента в полость желудка, что послужило поводом для повторного стентирования псевдокист. Причиной частичной несостоятельности цистогастроанастомозов у 3 (4,4%) больных был диастаз между полостью псевдокисты и полостью желудка более 10 мм, что потребовало оперативного лечения.

Для детального изучения причин неудовлетворительных отдаленных результатов лечения больных была оценена связь сроков удаления стента и рецидива псевдокисты. Автор показал, что число рецидивов было меньше при удалении стента позднее 56 суток от момента формирования цистогастроанастомоза ($p = 0,038$). По данным многофакторного анализа диагностирована корреляция между рецидивом псевдокисты и наличием высокой активности α - амилазы в содержимом псевдокисты ($p = 0,01$), что свидетельствовало о ее связи с протоком поджелудочной железы. Причиной рецидива являлась быстрая обтурация соустья малого диаметра при стентировании одним пластиковым стентом (7,5–9 Fr).

На основании анализа автор пришел к заключению, что эндоскопическое стентирование псевдокист поджелудочной железы одним пластиковым стентом сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений и рецидивом псевдокист. У больных с секвестрами в полости псевдокисты данный способ лечения является не эффективным из-за неадекватности дренирования полости псевдокисты и невозможности выполнения эндоскопической некрсеквестрэктомии. На основании этого В.Ю. Венгеров делает логичное заключение, что необходима разработка новых методик эндоскопического стентирования псевдокист поджелудочной железы.

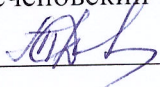
Этому посвящена **5 глава** диссертационной работы, в которой представлены результаты проспективного исследования, проведенного в 2015-2019 гг. Было показано, что МРТ обладает достоверно большей чувствительностью (94,1%), чем эндо-УЗИ (61,7%), МСКТ (52,9%) и УЗИ брюшной полости (35,3%) в диагностике секвестров в полости псевдокисты. Учитывая неэффективность использования пластикового стента при наличии секвестров в полости псевдокисты у этих больных (27) выполнялось стентирование только нитиноловым саморасширяющимся стентом. Эта модификация стента не только создает соустье большего диаметра, но и позволяет осуществлять санационные вмешательства (секвестрэктомию) через просвет стента.

Автор доказал, что использование нитинолового самораскрывающегося стента при дренировании псевдокист с секвестрами позволило значительно улучшить результаты лечения. По сравнению с дренированием полости псевдокисты одним пластиковым стентом отмечено снижение числа послеоперационных осложнений (25,9% против 95,6%, $p = 0,0001$), в том числе Grade III по Clavien - Dindo (22,2% против 86,9%, $p = 0,0003$), уменьшение общего и послеоперационного койко-дня. Отмечена тенденция к уменьшению числа рецидивов у пациентов после эндоскопического стентирования нитиноловым саморасширяющимся стентом (3,7% против 26,2% ($p = 0,176$)).

У больных с псевдокистами поджелудочной железы без секвестров для определения эффективности стентирования двумя пластиковыми стентами или нитиноловым саморасширяющимся стентом была проведена рандомизация методом конвертов, соответственно, 49 и 48 больных в подгруппах. Автор провел анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения у больных после эндоскопического стентирования одним пластиковым стентом (46), двумя пластиковыми стентами (49) и нитиноловым саморасширяющимся стентом (48). Были оценены показатели количества осложнений и рецидивов, показатель эффективности эндоскопического стентирования, длительность госпитализации и послеоперационного койко-дня, срок удаления стента/стентов. Помимо этого, у 49 больных, которым выполняли дренирование 2 пластиковыми стентами, и у 48 больных, у которых использовали нитиноловый стент, были проанализированы результаты бактериальной обсемененности на 4–6-е сутки после формирования цистогastroанастомоза. Наилучшие непосредственные результаты были получены при использовании 2 пластиковых стентов. Число осложнений было достоверно меньше в сравнении с эндоскопическим стентированием одним пластиковым стентом (14,3% против 43,4%, $p = 0,014$). Отмечена тенденция к уменьшению числа осложнений в сравнении с эндоскопическим стентированием нитиноловым саморасширяющимся стентом (14,3% против 31,2%, $p = 0,15$). Автор предположил, что это было обусловлено

2017 г. №1024 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»),
предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук, а сам автор Венгеров Вениамин Юрьевич достоин присуждения искомой ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия.
Медицинские науки.

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры госпитальной хирургии
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава РФ (Сеченовский Университет)



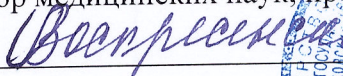
Т.Г. Дюжева

Подпись д.м.н., профессора Т.Г. Дюжевой заверяю.

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Минздрава РФ (Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук, профессор



О.Н. Воскресенская

«04» июня 2021 г.