

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, заведующего лабораторией экстренной хирургии и портальной гипертензии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Гарика Вагановича Манукьяна на диссертацию Журавель Олеси Сергеевны «Гибридная технология хирургического лечения варикозного расширения вен пищевода, желудка и гиперспленизма», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия

Актуальность

Сегодня усилия врачей направлены на предотвращение развития последовательных стадий портальной гипертензии, неизбежно развивающихся на фоне прогрессирования цирроза печени и на поиск терапевтических и хирургических методов, позволяющих радикально уменьшить давление в системе воротной вены и таким образом предупредить риск развития фатальных осложнений. Рецензируемая работа посвящена достаточно актуальной теме в хирургии портальной гипертензии (ПГ), а именно способам вторичной профилактики основных осложнений у пациентов с ПГ. К наиболее частым проявлениям портальной гипертензии относятся варикозно расширение вены (ВРВ) пищевода и желудка (до 95%), при осложнённом течении приводящие к массивному кровотечению с риском смерти до 25%. В отсутствие адекватной профилактики риск его рецидива в течение года крайне высок. Следующим по значимости клинических проявлений ПГ является цитопенический синдром, развивающийся на фоне гиперспленизма, который так же сопровождает больных с внутрипеченочной портальной гипертензией в 80% случаев. Развитие этого синдрома усугубляет тяжесть состояния пациента и ограничивает проведение ряда важных диагностических и лечебных процедур. У данной категории пациентов использование минимально инвазивных методов коррекции портальной

гипертензии, учитывая тяжесть состояния пациентов с терминальной стадией поражения печени и степень анестезиологического риска больных, безусловно являются предпочтительным, а многообразие проявлений портальной гипертензии диктует необходимость внедрения в клиническую практику комбинированных методик, которые могли бы влиять, как на варикозное расширение вен, так и на гиперспленизм. В своей работе автор предлагает комбинированный метод лечения наиболее часто встречающихся осложнений ПГ - ВРВП и синдрома гиперспленизма с помощью миниинвазивных методов – трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS) и частичная эмболизация селезенки (ЧЭС), так как по отдельности, несмотря на снижение частоты рецидивов и симптомов, данные методы не увеличивают общую выживаемость. Разработка гибридной хирургической технологии в лечении больных циррозом печени, осложненным портальной гипертензией, позволит достичь улучшения результатов лечения данной категории больных.

Цель работы сформулирована точно, определяя современное направление в лечении синдрома ПГ. В своей диссертационной работе автор предлагает улучшить результаты лечения больных циррозом печени путем разработки и внедрения гибридной технологии хирургической коррекции варикозного расширения вен пищевода и/или желудка и гиперспленизма.

Для достижения цели автором поставлены следующие **задачи**, которые точно отражают цель работы: выявить на основании ретроспективного анализа лечения больных циррозом печени частоту сочетания варикозного расширения вен пищевода и/или желудка и гиперспленизма, проанализировать безопасность и эффективность спленоренального шунтирования в коррекции осложнений портальной гипертензии, оценить безопасность и эффективность трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и частичной эмболизации селезенки в коррекции осложнений портальной гипертензии, разработать гибридную технологию хирургической коррекции осложнений портальной гипертензии,

закключающуюся в симультанном применении трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и частичной эмболизации селезенки, оценить эффективность гибридной технологии хирургической коррекции осложнений портальной гипертензии при циррозе печени.

Научная новизна

Научная новизна данной работы заключается в разработке технологии сочетанного хирургического лечения варикозного расширения вен пищевода, желудка и гиперспленизма. Помимо этого, на основе ретроспективного анализа определена частота развития варикозного расширения вен пищевода и/или желудка, гиперспленизма и частота сочетания данных проявлений. Также впервые клинически обоснована необходимость симультанного применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и частичной эмболизации селезенки у большинства больных циррозом печени. Автором доказана эффективность одномоментного симультанного применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования эмболизации селезенки в коррекции осложнений портальной гипертензии.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования О.С. Журавель заключается в усовершенствовании протокола лечения пациентов с клинически значимыми проявлениями портальной гипертензии, за счет включения разработанной гибридной технологии хирургической коррекции, а также в модификации показаний для применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования у больных портальной гипертензией на фоне цирроза печени.

Работа имеет и важное практическое значение. Данный метод оказывает значимое влияние на наиболее распространенные осложнения ПГ, позволяя в ходе одномоментной процедуры повлиять сразу на варикозно расширенные

вены пищевода и желудка и синдром гиперспленизма. В арсенале хирургов имеются две минимально инвазивные процедуры с хорошей переносимостью больными, с низким риском послеоперационных осложнений, и эффективных в плане купирования варикозного расширения вен пищевода и/или желудка и явлений гиперспленизма, а также процедур с низкой летальностью, совместное использование которых приведёт к увеличению общей выживаемости данной группы пациентов.

Структура и содержание работы

Диссертация написана в классическом стиле, структурно и состоит из введения и четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты применения миниинвазивных методов коррекции осложнений портальной гипертензии, обоснования и симультанного применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и частичной эмболизации селезенки у больных портальной гипертензией на фоне цирроза печени), заключения, выводов, практических рекомендаций, а также библиографического указателя, включающего 99 источников (из которых 13 отечественных, 86 зарубежных).

Текст диссертации изложен на 124 страницах компьютерного текста, иллюстрирована таблицами, графиками и рисунками. Работа написана в соответствии с законодательными требованиями «Положения ВАК о присуждении ученых степеней».

Введение посвящено актуальности и научной новизне работы. Автор подробно описывает основные проблемы, формулирует цель и задачи, научную новизну и практическую значимость. Кроме того, определяются основные положения, выносимые на защиту, а также представляются 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 недостаточной эффективности ранее проводившегося лечения.

Обзор литературы

Обзор литературы подробно описывает современные подходы к лечению и указывает на нерешенные вопросы в хирургии портальной портальной гипертензии.

В начале главы автор начинает с основной причины развития портальной гипертензии - цирроза печени, приводя современные классификации и шкалы, с описанием наиболее частых осложнений и указанием основных эпидемиологических характеристик заболевания по данным мировой литературы. Описывая структуру клинических проявлений портальной гипертензии и современных методик их коррекции, автор отмечает современные нерешенные вопросы, в первую очередь указывая на несостоятельность современных шкал, широко применяемых в клинической практике, в стратификации риска развития кровотечения и установлении алгоритма лечения. Также одним из пробелов хирургии портальной гипертензии является отсутствие в мировой литературе единых протоколов и рекомендаций по применению большого многообразия хирургических методик, среди которых - шунтирующие операции, различные виды редукции селезеночного кровотока и азигопортального разобщения. Приводя современные мировые данные, автор подмечает о необходимости персонализированного подхода к лечению пациентов с осложнениями портальной гипертензии, так как у данной категории имеется сочетание разных клинических проявлений. Соответственно вопрос о разработке клинических рекомендаций и алгоритме лечения пациентов с различными осложнениями очень актуален. Стоит также отметить, что обзор отражает скрупулезность автора и знание литературы. Перечень использованной литературы включает 99 источников, что является достаточным для всестороннего анализа имеющихся в литературе данных.

Вторая глава посвящена характеристике исследуемых групп больных.

В данном исследовании участвовало 180 больных с циррозом печени различной этиологии, проходящих лечение в ГКБ им. С. П. Боткина с 2019–

2022 гг. В исследовании четко изложены критерии разделения пациентов на группы, показания для проведения оперативного вмешательства и параметры оценки эффективности проводимого лечения. Больные были разделены на 4 группы наблюдения, сравнимые по возрастно-половому составу, этиологии и степени тяжести цирроза, по количеству баллов MELD, уровню тромбоцитов и лейкоцитов в крови. В первой группе (n=100) проводился ретроспективный анализ наличия портальной гипертензии и частоты разных ее проявлений. Вторую группу составили больные (n=30) с осложненным портальной гипертензией циррозом печени, которым выполнялось трансъюгулярное внутripеченочное портосистемное шунтирование (TIPS). Показаниями для проведения TIPS явились: 1) вторичная профилактика кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и/или желудка, 2) сочетание диуретико-резистентного асцита и гидроторакса, 3) вторичная профилактика кровотечений из ВРВП и/или желудка с наличием диуретико-резистентного асцита и гидроторакса. Третьей группе больных (n=20) с осложненным портальной гипертензией циррозом печени выполнена частичная эмболизация селезенки (ЧЭС). Показаниями для проведения ЧЭС были – невозможность проведения противовирусной терапии в необходимом объеме и невозможность проведения плановых оперативных вмешательств в связи с панцитопенией. В четвертой группе больных (n=30) одновременно выполнялись трансъюгулярное внутripеченочное портосистемное шунтирование и частичная эмболизация селезенки. Показания для сочетанного применения TIPS + ЧЭС были более расширенные: 1) вторичная профилактика кровотечений из ВРВП и/или желудка и гиперспленизм, 2) диуретико-резистентный асцит ± гидроторакс и гиперспленизм, 3) вторичная профилактика кровотечений из ВРВП и/или желудка и диуретико-резистентный асцит ± гидроторакс и гиперспленизм. Критерии включения: пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом цирроз печени. Критерии невключения: онкологические, острые инфекционные заболевания, ВИЧ-инфекция, наличие тяжелой сопутствующей патологии в стадии

декомпенсации, тяжелые психические расстройства, отказ больного от исследования

В работе выполнялся сравнительный анализ результатов изолированного применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и частичной эмболизации селезенки с комбинацией данных методов. Оценка сопоставимости групп выполнялась путём сравнения их характеристик при помощи непараметрических и параметрических критериев. Помимо этого в работе был применен клинический, инструментальный лабораторный методы исследования, анализ историй болезни. Полученные данные обрабатывались с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0 [IBM, 2016]. В отсутствии нормального распределения использовались непараметрические методы определения статистической значимости различий: для двух зависимых - критерий Уилкоксона (PW) для двух независимых групп - критерий Манна-Уитни (PMW). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для оценки значимости показателей вычислялась медиана значений конкретного показателя по всей выборке, после чего производилось деление больных на группы выше и ниже медианы. Исследование выживаемости проводилось с помощью построения кривых Каплана-Майера с оценкой статистической значимости с применением критерия Гехана-Вилкоксона..

Автор достаточно подробно описывает современную технику каждого миниинвазивного метода.

Третья глава рецензируемой работы посвящена описанию результатов статистического анализа применения миниинвазивных методов коррекции портальной гипертензии. Так, в разделе 3.1 оценивается распространённость портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени. В 1 группе из 100 пациентов с ЦП клинико-инструментальные признаки портальной гипертензии диагностированы у 86 пациентов (86%). У 26,7% - отмечается наличие ВРВ пищевода и/или желудка без других признаков портальной гипертензии, у 3,5% - наличие только асцитического синдрома, у 8,1% -

лейко/тромбоцитопения на фоне гиперспленизма, у 2,3% - сочетание ВРВ пищевода и асцитического синдрома, у 2,3% - наличие ВРВ пищевода, гиперспленизма и асцитического синдрома, и у 56,9% ПГ проявлялась наличием варикозного расширения вен пищевода и/или желудка с явлениями гиперспленизма. Таким образом, у большей части исследуемых пациентов (49/86 больных - 56,9%) наиболее частым клиническим проявлением портальной гипертензии на фоне цирроза печени является ВРВП и/или желудка с явлениями гиперспленизма. Данные результаты указывают нам на важность и актуальность цели данного исследования, а именно разработки и внедрения в клиническую практику тактики лечения, способной влиять на оба указанных осложнения.

В следующих разделах 3.2 и 3.3, а также 4.2 (глава IV) проводится сравнение результатов изолированного выполнения TIPS (2 группа), ЧЭС (3 группа) и TIPS+ЧЭС (4 группа) в ходе одной процедуры, соответственно. В ходе исследования в каждой из групп зафиксирована низкая частота тяжелых осложнений и периоперационной летальности. В заключение динамического наблюдения 2 группы пациентов автор приходит к выводу, что процедура трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования является безопасной и эффективной процедурой, ассоциирующейся с низкой частотой послеоперационных осложнений (3,3%), низкой частотой рецидивов кровотечения из ВРВП (7,1%) и высокой однолетней выживаемостью (96,5%). В отношении панцитопении положительной динамики не наблюдалось, напротив, имелась дальнейшая тенденция к снижению уровня тромбоцитов. У пациентов 3 группы, наоборот, отмечалась эффективность ЧЭС в качестве хирургической коррекции явления гиперспленизма, через 6 месяцев после процедуры средний прирост уровня тромбоцитов в периферической крови составил $157,68 \pm 47,30$ (92 - 243) %, средний прирост лейкоцитов составил $52,36 \pm 37,14$ (7-181%). Максимальный эффект процедуры достигался к концу 6 месяца с дальнейшим постепенным снижением уровня тромбоцитов и лейкоцитов периферической крови. У всех пациентов развивался

постэмболизационный синдром, в послеоперационном периоде болевой синдром был более выраженный, чем у пациентов, перенесших TIPS. Пациенты из группы совместного использования TIPS и ЧЭС имели также более выраженный болевой синдром и длительность госпитализации, в сравнении с группой изолированного применения TIPS, однако без статистически значимых отличий с группой изолированного применения ЧЭС. В группах 3 и 4 продемонстрировано положительное влияние методик на коррекцию панцитопении как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах.

Глава четыре посвящена обоснованию целесообразности совместного применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и частичной эмболизации селезенки у больных портальной гипертензией на фоне цирроза печени. В разделе 4.1. и 4.2. подробно проанализированы результаты изолированного применения TIPS и ЧЭС в Боткинской больнице и описаны непосредственные результаты совместного применения данных методик в ходе одной операции. Клиническая эффективность данной комбинации подтверждена как значимым влиянием на ВРВ пищевода и желудка, так и на цитопению вследствие гиперспленизма. Подробный сравнительный анализ результатов применения указанных методик в трех проспективных группах, представленный в разделе 4.3., четко указывает на способность одномоментного выполнения TIPS и ЧЭС преумножить положительные клинические эффекты каждой из процедур без существенного влияния на частоту послеоперационных осложнений.

Итогом исследовательской работы является четкий алгоритм миниинвазивного хирургического лечения наиболее частых осложнений портальной гипертензии у больных с циррозом печени. При наличии у пациента, как варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка, так и панцитопении на фоне гиперспленизма – лечением первой линии предложена методика выполнения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и частичной эмболизации селезенки в ходе одной операции.

Данный подход не усугубляет течение ближайшего послеоперационного периода, но обладает всеми положительными эффектами TIPS и ЧЭС, проводимых в монорежиме.

Заключение. Автор достаточно кратко и емко отражает суть своей диссертационной работы. Учитывая высокую распространенность присутствия обоих осложнений (ВРВ пищевода и желудка и гиперспенизма), автором, на основании полученных результатов, был обоснован и разработан протокол симультанного применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и частичной эмболизации селезенки в течении одной процедуры.

Выводы и практические рекомендации логично обоснованы. Диссертация и автореферат являются законченным научно-квалификационным трудом и полностью соответствует законодательным требованиям «Положения ВАК о присуждении ученых степеней», а также паспортам специальностей 3.1.9. – «Хирургия. Медицинские науки п. 9 Положения о присуждении ученой степени», утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013г., (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335 и от 02.08.2016г. №748), предъявляемым к диссертационным работам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Введение, основные положения, выносимые на защиту, материалы и методы, работы собственных исследований, выводы и практические рекомендации полностью отражены в автореферате, логично обоснованы и соответствуют содержанию диссертации. Автореферат изложен четко и кратко.

Замечания к работе

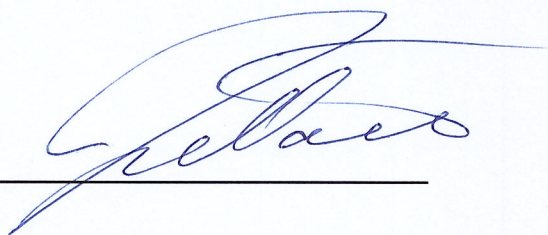
Принципиальных замечаний к диссертационной работе Журавель О.С. нет.

Заключение

Диссертационная работа Журавель Олеси Сергеевны на тему: «Гибридная технология хирургического лечения варикозного расширения вен пищевода, желудка и гиперспленизма», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научной квалификационной работой и содержит новое решение актуальной проблемы по улучшению результатов лечения больных, что имеет существенное значение для развития хирургии.

Диссертационная работа соответствует Паспорту специальности 14.01.17 - «Хирургия. Медицинские науки», отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 (с изменением Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335, от 2 августа 2016 года №748, от 29 мая 2017 года №650, от 28 августа 2017 г. №1024 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в свою очередь автор Журавель Олеся Сергеевна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия. Медицинские науки.

Доктор медицинских наук,
заведующий лабораторией экстренной
хирургии и портальной гипертензии
ФГБНУ «Российский научный центр
хирургии имени академика Б.В. Петровского»




Г.В.Манукьян

Подпись д.м.н. Г.В. Манукьяна заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

кандидат медицинских наук



А.А.Михайлова

«07» сентября 2022 г.