

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры факультетской хирургии №2 им. Г.И.Лукомского Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Шулутко Александра Михайловича на диссертационную работу Афанасьевой Варвары Алексеевны «Повторные эндобилиарные вмешательства в лечении больных механической желтухой», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Актуальность

Работа посвящена актуальной проблеме. Механическая желтуха остается часто встречающейся экстренной хирургической патологией, занимая от 12 до 45,2% от всех случаев заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной системы. При этом ежегодно в Российской Федерации количество пациентов с механической желтухой возрастает на 80 000 человек, а по прогнозу Э.И. Гальперина и И.Н. Григорьевской за ближайшие 15 лет патология желчевыводящей системы увеличится до 30-50% в общей структуре заболеваемости в мире.

Важно отметить, что пациенты с механической желтухой являются крайне сложной группой. Смертности при механической желтухе по городу Москве на 2021г. составила 2,1%, что явилось одной из наиболее частых причин летальных исходов в структуре экстренной абдоминальной хирургической патологии. В последние годы, благодаря разработке и внедрению новых эндоскопических технологий восстановления оттока желчи, появилось большое количество разнообразных эндобилиарных стентов, при этом выбор оптимального вида стента на сегодняшний день остается до конца неопределенным как при первичных вмешательствах, так и при повторных. Рестентированию посвящены только единичные исследования.

Цель диссертационной работы В.А. Афанасьевой: улучшение результатов лечения пациентов с дистальными билиарными стриктурами доброкачественной и злокачественной этиологии при повторных ретроградных эндобилиарных вмешательствах.

Задачи исследования четко сформулированы и полностью соответствуют поставленной цели.

Научная новизна

Определен микробиологический состав желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах и доказала необходимость рутинного выполнения забора желчи при

повторных эндобилиарных вмешательствах с целью проведения микробиологического исследования с определением антибиотикочувствительности.

Доказано преимущество бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым при повторных ретроградных вмешательствах у пациентов со стриктурой дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии и дисфункцией ранее установленного стента в условиях развития механической желтухи.

Доказано преимущество бипластикового стентирования в сравнении с применением ППМС при повторных ретроградных вмешательствах у пациентов со стриктурой дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии при замене ранее установленного стента в плановом порядке без признаков дисфункции стента. Также автор определила преимущество бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым при повторных ретроградных вмешательствах у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями и дисфункцией ранее установленного НПМС в условиях развития механической желтухи. Доказано преимущество ЧПМС в сравнении с бипластиковым стентированием и применением ППМС при повторных ретроградных вмешательствах у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями и замене пластикового стента, установленного в НПМС, в плановом порядке без признаков дисфункции стента.

Теоретическая и практическая значимость

Разработана научная концепция потенциального преимущества тех или иных видов стентов, применяемых в различных ситуациях в хирургической практике в условиях постоянно улучшающегося материально-технического оснащения медицинских учреждений, диктующего потребность в сравнении разных типов стентов с целью выявления наиболее оптимальных для применения в тех или иных ситуациях. В рамках выдвинутой научной идеи сформулированы основные положения диссертации.

У пациентов как со стриктурами дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии, так и с дистальными нерезектабельными билиарными обструкциями определены наиболее длительно функционирующие и безопасные типы стента для применения при повторных эндобилиарных вмешательствах в экстренном и плановом порядке что позволяет уменьшить количество госпитализаций пациентов, снизить процент послеоперационных осложнений при данной патологии, а также улучшить качество жизни пациентов.

Доказана необходимость выполнения рутинного забора желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах с проведением микробиологического исследования и определением антибиотикочувствительности, что позволяет избежать нерациональной антибиотикотерапии.

Структура и содержание работы

Диссертация В.А. Афанасьевой написана в традиционном стиле, состоит из 5 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования микробиологической картины желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах и ее роли в определении рациональной антибиотикотерапии, результаты сравнения монопластикового и бипластикового стентирования при повторных эндобилиарных стриктурах доброкачественной и нерезектабельной злокачественной этиологии, результаты сравнения стентирования с применением бипластикового стентирования, ППМС и ЧПМС при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных билиарных стриктурах доброкачественной и нерезектабельной злокачественной этиологии), введения, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы, представленного 100 источниками (из них 29 отечественные, 71 зарубежный).

Текст диссертации изложен на 124 страницах компьютерного текста, иллюстрирован 22 таблицами и 5 рисунками. Работа написана в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Введение посвящено актуальности работы. Автор детально 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 различных видов эндобилиарных стентов при их установке при повторных эндобилиарных вмешательствах, а также анализ микробиологической картины желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах и ее антибиотикочувствительности.

В обзоре литературы описаны современные представления о тактике лечения стриктур доброкачественной этиологии и злокачественных билиарных обструкций дистального отдела холедоха, которые на сегодняшний день преимущественно разрешаются эндоскопическими методами с установкой различного вида стентов.

Изучены проведенные на сегодняшний день сравнения различных видов эндобилиарных стентов при повторных эндобилиарных вмешательствах.

Анализ литературы позволил автору сделать следующее заключение: проблема выбора оптимального типа стента при повторных эндобилиарных вмешательствах при дисфункции ранее установленного стента нуждается в дальнейшем изучении. Ключевым вопросом является определение оптимального из используемых на сегодняшний день типов эндобилиарных стентов для применения при повторных эндобилиарных вмешательствах при стриктурах доброкачественной этиологии и злокачественных билиарных обструкциях дистального отдела холедоха.

Обзор отражает скрупулезность автора и знание литературы. Перечень использованной литературы включает 100 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 оптимального из используемых на сегодняшний день типов эндобилиарных стентов для применения при повторных эндобилиарных вмешательствах при стриктурах доброкачественной этиологии и злокачественных билиарных обструкциях дистального отдела холедоха.

Автором отобраны и проанализированы результаты лечения 312 пациентов, которым были проведены повторные эндобилиарные вмешательства в хирургической клинике Боткинской больницы 2018 по 2021гг. Из них 135 пациентов с доброкачественной и 157 пациентов со злокачественной этиологией стриктуры были включены в группы ретроспективного анализа. Дополнительно у 20 пациентов было проведено проспективное исследование микробиологической картины желчи и ее антибиотикорезистентности при повторных эндобилиарных вмешательствах.

Из 135 пациентов со стриктурами дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии 63 человека (46,7%) поступили в стационар по каналу экстренной госпитализации с симптомами механической желтухи вследствие закупорки желчного протока. Основная группа состояла из 20 пациентов, которым при исследуемом рестентировании в терминальный отдел холедоха были параллельно установлены 2 пластиковых стента. Группа сравнения состояла из 43 пациентов, которым при исследуемом рестентировании в терминальный отдел холедоха был установлен 1 пластиковый стент.

При дистальных билиарных стриктурах доброкачественной этиологии следующим этапом были набраны группы с установкой в дистальный отдел холедоха ППМС (основная группа) и параллельной установкой в дистальный отдел холедоха 2

пластиковых стентов (группа сравнения) среди пациентов с плановой госпитализацией и отсутствием картины дисфункции стента (72 человека).

Из 157 пациентов со злокачественной этиологией стриктуры 82 человека (52,2%) поступили в стационар по каналу экстренной госпитализации с симптомами механической желтухи вследствие закупорки желчного протока. Первично всем пациентам был установлен НПМС, при прорастании которого развивалась повторная механическая желтуха и вставал вопрос выбора рестентирования по типу «стент-в-стент». Основная группа состояла из 30 человек, которым были параллельно установлены в дистальный отдел холедоха в НПМС по типу «стент-в-стент» 2 пластиковых стента. Группа сравнения состояла из 52 человек, которым в дистальный отдел холедоха в НПМС по типу «стент-в-стент» был установлен 1 пластиковый стент.

Следующим этапом проведено сравнение ППМС, ЧПМС и бипластикового стентирования. Всего в исследование было включено 75 пациентов из 157 человек с дистальными билиарными обструкциями при злокачественных нерезектабельных новообразованиях. Группа №1 состояла из 28 пациентов, которым при исследуемом рестентировании в плановом порядке в дистальный отдел холедоха в НПМС по типу «стент-в-стент» параллельно установлено 2 пластиковых стента. Группа №2 состояла из 20 человек, которым при исследуемом рестентировании в плановом порядке в дистальный отдел холедоха в НПМС по типу «стент-в-стент» установлен ППМС. Группа №3 состояла из 27 человек, которым при исследуемом рестентировании в плановом порядке в дистальный отдел холедоха в НПМС по типу «стент-в-стент» установлен ЧПМС.

Для проведения статистического анализа качественных данных применялся анализ Хи-квадрат Пирсона, для проведения анализа количественных данных – тест Манна-Уитни (для сравнения 2 групп) либо тест Краскелла-Уоллеса (для сравнения 3 групп). Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ «Microsoft Excel» и IBM SPSS Statistics.

Третья глава диссертационной работы В.А. Афанасьевой посвящена описанию результатов исследования микробиологической картины желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах и ее роли в определении рациональной антибиотикотерапии.

Всего при исследованных повторных эндобилиарных вмешательствах было выявлено 100% положительных посевов, среди них у 65% пациентов (13 человек) были выявлены высокие титры бактерий (105 КОЕ/мл и выше).

Наиболее часто встречающимися бактериями были *Escherichia coli* (*E. coli*) и *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*).

E. coli была выявлена у 85% пациентов (17 человек), из них у 50% пациентов (10 человек) были выявлены высокие титры (105 КОЕ/мл и выше). *K. pneumoniae* была выявлена у 65% пациентов (13 человек), из них у 45% пациентов (9 человек) были выявлены высокие титры (105 КОЕ/мл и выше). При исследовании резистентности выявлена полирезистентность как *K. pneumoniae*, так и *E. coli* к большинству применяемых в стационарах антибиотиков.

Таким образом, в связи с количеством положительных посевов, равным 100%, а также в связи с полирезистентностью основных выявленных бактерий при повторных эндобилиарных вмешательствах целесообразно рутинное проведение забора желчи для выполнения микробиологического исследования с определением антибиотикочувствительности для подбора рациональной антибиотикотерапии.

Глава 4 посвящена сравнению монопластикового и бипластикового стентирования при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных билиарных стриктурах доброкачественной и нерезектабельной злокачественной этиологии.

При дистальных билиарных стриктурах доброкачественной этиологии при сравнении количества осложнений между группами статистически значимая разница была выявлена по количеству осложнений IIIb степени по Clavien-Dindo ($p=0,038$), количеству осложнений III-V степеней по Clavien-Dindo ($p=0,026$), а также количеству ранних дисфункций стента ($p=0,036$) – во всех случаях меньшее количество осложнений было в основной группе (бипластикового стентирования). Остальные осложнения как по классификации Clavien-Dindo, так и по качественной характеристике были без статистически значимых различий.

Помимо количества осложнений статистически значимыми преимуществами основной группы бипластикового стентирования оказались следующие показатели: длительность функционирования стента до появления симптомов его дисфункции и отношение послеоперационных к дооперационным показателям прямого билирубина. Автором сделан вывод, что между моно- и бипластиковым стентированием можно рекомендовать применение бипластикового стентирования при повторных вмешательствах с дисфункцией ранее установленного стента при доброкачественных дистальных стриктурах холедоха.

При дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях статистически значимыми преимуществами основной группы бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым оказались только отношение послеоперационных к дооперационным показателям лейкоцитоза и отношение

послеоперационных к дооперационным показателей прямого билирубина. Таким образом, автором был сделан вывод, что преимущество бипластикового стентирования по ряду лабораторных показателей дает возможность рекомендовать применение бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым при повторных вмешательствах при рецидивах механической желтухи, обусловленных дисфункцией ранее установленного НПМС, однако нет оснований к подтверждению преимущества данной группы при плановых рестентированиях без отклонений от нормальных значений лабораторных показателей.

В 5 главе автором описываются результаты сравнения стентирования с применением бипластикового стентирования, ППМС и ЧПМС при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных билиарных стриктурах доброкачественной и нерезектабельной злокачественной этиологии.

При дистальных билиарных стриктурах доброкачественной этиологии исследование включало сравнение групп по количеству осложнений и длительности функционирования стента до появления симптомов его дисфункции. При сравнении количества осложнений между группами статистически значимая разница была выявлена по количеству осложнений IIIb степени по Clavien-Dindo ($p=0,019$), количеству осложнений III-V степеней по Clavien-Dindo ($p=0,019$), а также количеству дислокаций стента ($p=0,001$) – во всех случаях меньшее количество осложнений было в группе сравнения (бипластикового стентирования). Остальные осложнения как по классификации Clavien-Dindo, так и по качественной характеристике были без статистически значимых различий.

При сравнении длительности функционирования стента без учета случаев дислокации была выявлена статистически значимая большая длительность функционирования ППМС (средняя длительность функционирования ППМС составила $185,4\pm 16,7$ дней против $69,0\pm 9,3$ дней при применении бипластикового стентирования, $p<0,001$). Однако при оценке длительности функционирования всех случаев, включая пациентов с дислокацией стента, вследствие большого количества дислокаций (45%), потребовавших рестентирования до возникновения дисфункции стента вследствие билиарного сладжа, в группе ППМС средняя длительность функционирования оказалась значительно ниже ($112,3\pm 20,1$ дней против $64,8\pm 11,9$ дней при применении бипластикового стентирования) и статистически достоверной разницы по длительности функционирования между группами выявлено не было.

Таким образом, автором был сделан вывод, что между бипластиковым стентированием и ППМС можно рекомендовать применение бипластикового

стентирования при повторных вмешательствах в плановом порядке при доброкачественных дистальных стриктурах холедоха.

При дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях исследование включало сравнение групп по количеству осложнений и длительности функционирования стента до появления симптомов его дисфункции. При сравнении количества осложнений между группами статистически значимая разница была выявлена по количеству дислокаций стента – в группе применения ППМС было значимо больше дислокаций (45%) в сравнении с группами бипластикового стентирования (14,3%) и применения ЧПМС (14,8%) – $p=0,021$. Остальные осложнения как по классификации Clavien-Dindo, так и по качественной характеристике были без статистически значимых различий.

При сравнении между группами длительности функционирования стента без учета случаев дислокации наименьшая длительность функционирования была выявлена в группе бипластикового стентирования ($39,13 \pm 7,1$ дней).

Наибольшая длительность функционирования выявлена в группе применения ЧПМС ($153,5 \pm 10,9$ дня). Группа применения ППМС заняла промежуточное место ($100,36 \pm 9,7$ дней). При этом статистически значимо различалась длительность функционирования между группами бипластикового стентирования и ЧПМС ($p < 0,001$) и между группами бипластикового стентирования и ППМС ($p = 0,007$). Однако при сравнении между группами длительности функционирования с учетом случаев дислокации стента, вследствие большого количества дислокаций (40%), потребовавших рестентирования до возникновения дисфункции стента вследствие билиарного сладжа, в группе ППМС средняя длительность функционирования оказалась значительно ниже – $72,2 \pm 12,8$ дня. В группе бипластикового стентирования средняя длительность функционирования снизилась до $35,7 \pm 7,8$ дней, в группе применения ЧПМС – до $148,8 \pm 12,6$ дней. Как следствие, наименьшая длительность функционирования также оказалась в группе бипластикового стентирования, наибольшая – в группе применения ЧПМС, и разница между этими группами также была статистически значимой ($p < 0,001$). Но группа применения ППМС, также занявшая среднее положение по длительности функционирования, продемонстрировала статистически значимую разницу по длительности функционирования уже не с группой бипластикового стентирования, а с группой ЧПМС ($p = 0,006$), вследствие чего группа применения ЧПМС показала статистически значимое преимущество над обеими группами.

Таким образом, вышеуказанные факторы дали автору основание рекомендовать ЧПМС для замены в плановом порядке ранее установленного в НПМС по типу «стент-в-

стент» стента у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями в сравнении с бипластиковым стентированием и ППМС.

В Заключение автор кратко излагает суть диссертационной работы и на основании полученных результатов обосновывает выбор оптимального типа стента для различных клинических ситуаций (в экстренном или плановом порядках, при доброкачественных стриктурах или злокачественных нерезектабельных обструкциях дистального отдела холедоха).

Выводы и практические рекомендации обоснованы и полностью соответствуют поставленным цели и задачам, достоверность их не вызывает сомнений.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Автореферат построен по традиционной схеме, полностью отражает основные положения диссертации и соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

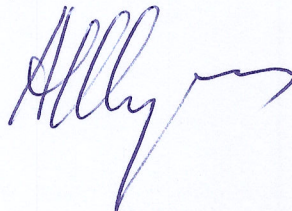
Заключение

Диссертационная работа Афанасьевой Варвары Алексеевны на тему: «Повторные эндобилиарные вмешательства в лечении больных механической желтухой», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научной квалификационной работой и содержит новое решение актуальной научной задачи по улучшению результатов лечения пациентов с дистальными билиарными стриктурами доброкачественной и злокачественной этиологии при повторных ретроградных эндобилиарных вмешательствах, что имеет существенное значение для развития хирургии.

Диссертационная работа соответствует Паспорту специальности 3.1.9. Хирургия. Диссертация полностью 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.

наук, а сам автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия. Медицинские науки.

Профессор кафедры факультетской хирургии №2 им. Г.И.Лукомского
Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук по специальности
3.1.9. Хирургия, профессор



Шулутко Александр Михайлович

