

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доцента кафедры хирургических болезней факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доктора медицинских наук, доцента Морозова Сергея Валентиновича на диссертацию Звольской Н.М. на тему «Открытое стентирование панкреатического протока у больных с осложненными формами хронического панкреатита», представленную к защите в Диссертационном совете ПДС 0300.024 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. – Хирургия.

Актуальность

Рост заболеваемости хроническим панкреатитом, неудовлетворённость, как непосредственными, так и отделенными результатами хирургического лечения, характеризующимися высоким уровнем послеоперационных осложнений, прогрессированием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, вызывают потребность поиска новых решений, касающихся вопросов хирургической тактики, отвечающих принципам органосохранения и обеспечения физиологического оттока панкреатического секрета, подтверждает актуальность темы диссертационного исследования.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность основных положений работы подтверждена достаточным клиническим материалом из 105 пациентов с хроническим панкреатитом, состоящим из двух групп оперированных больных. Методы, применяемые исследователем в данной работе, направлены на объективный контроль результатов. Сравнительный анализ ближайших и отдалённых результатов

оперативного лечения в двух группах показал высокую эффективность предложенного метода.

Научная новизна исследования несомненна. Исследователем на основании анализа литературы установлена возможная ключевая роль энтеропептидазы, запускающей каскадный механизм активации пищеварительных ферментов поджелудочной железы в зоне панкреатоеюноанастомоза, поддерживающих течение анстомозита с исходом в облитерацию соустья, наступающую в отдаленные сроки после операции и клинически проявляющуюся рецидивом боли.

Определены критерии способа оперативного лечения хронического панкреатита, отвечающего принципам малоинвазивности, органосохранения и обеспечивающая физиологический отток секрета поджелудочной железы.

Впервые патогенетически обоснована и внедрена в клиническую практику новая методика хирургического лечения хронического панкреатита, осложненного воспалительно-инфильтративным процессом не только в поджелудочной железе, но и окружающей клетчатке, включающая технологии открытого стентирования панкреатического протока (Патент РФ на изобретение № 2612806 от 13 марта 2017г.) и последующей эндоскопической замены панкреатического стента через 10-12 месяцев, благодаря разработке нового медицинского изделия «Эндопротез для стентирования протока поджелудочной железы» из полиэфирблокамида Ребах 6333, отличающегося от известных аналогов более длительным сохранением функционирующего просвета на протяжении 10-12 месяцев (Патенты РФ на изобретение № 2617062 от 19 апреля 2017г. и №2624535 от 4 июля 2017г.).

Впервые проведен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с хроническим панкреатитом по разработанной методике и при традиционных способах хирургического лечения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации в целом подтверждены корректным дизайном исследовательской работы, а также проведенным комплексом клинических, лабораторных, инструментальных исследований и последующим статистическим анализом их результатов.

Научно-исследовательская работа Н.М. Звольской изложена на 185 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 283 источников (110 отечественных и 173 иностранных автора). Работа иллюстрирована 96 рисунками, 20 таблицами. Диссертационное исследование убедительно показывает, что операция открытого стентирования панкреатического протока при непрерывно-рецидивирующей болевой форме ХП, характеризуется относительно гладким течением послеоперационного периода, отсутствием тяжёлых послеоперационных осложнений и летальности, меньшей длительностью пребывания больного в стационаре и улучшением качества жизни больных в отдалённые сроки. Выводы, сделанные диссертантом, соответствуют цели и задачам исследования, сформулированы убедительно.

Ценность результатов исследования для науки и практики

Разработанный автором способ лечения хронического панкреатита «Открытое стентирование панкреатического протока» патогенетически обоснован и направлен на устранение внутрипротоковой панкреатической гипертензии и профилактику осложнений. Открытое стентирование панкреатического протока обеспечивает физиологический отток панкреатического секрета и носит органосохраняющий характер по отношению к поджелудочной железе и тонкой кишке, что позволяет

уменьшить алиментарные нарушения, вследствие улучшения процессов пищеварения.

Способ практически легко осуществим, даже в условиях воспалительно-инфильтративных изменений в поджелудочной железе и окружающих тканях, как и последующая эндоскопическая замена панкреатического стента через 10-12 месяцев, в то время как формирование панкреатоеюноанастомоза несет высокий риск его несостоятельности и других осложнений. Улучшение технических характеристик пластика позволяет минимизировать развитие таких осложнений, как его миграция, обструкция с нарушением дренирующей функции, избежать частой замены стента, иногда приводящей к развитию постманипуляционного панкреатита.

Разработанная методика внедрена в работу хирургических отделений ГБУЗ МО «Мытищинская областная клиническая больница» и ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России». Положения диссертации включены в учебный процесс кафедры хирургии повреждений с курсом военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», «Медицинский институт непрерывного образования».

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ в российской и зарубежной печати, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 1 монография. Получено 3 патента РФ на изобретение (№ 2612806 от 13 марта 2017г., № 2617062 от 19 апреля 2017г. и №2624535 от 4 июля 2017г.)

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации и позволяет раскрыть главную цель и задачи исследования, научную новизну и ценность для практической работы.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Во введении автором, в соответствии с принятой формой, представлены актуальность проблемы, степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая ценность работы, внедрение результатов в практику и апробация работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе автор последовательно анализирует эпидемиологию, современные классификации и критерии диагностики хронического панкреатита, раскрывает патогенетические механизмы его развития, достоинства и недостатки эндоскопического и хирургического методов лечения. Полярность мнений в отношении хирургических подходов к лечению хронического панкреатита, сроков выполнения операции, объема резекции и увеличения площади дренирования протоковой системы, особенностей формирования панкреатоеюноанастомоза, является предметом дискуссии и свидетельствует о постоянном поиске новых технических и тактических решений.

Большое внимание автор уделяет характеристикам применяемых пластиковых стентов, используемых для эндоскопического стентирования панкреатического протока, раскрывает причины низкой эффективности их функционирования, связанных с окклюзией белковыми преципитатами, микробной колонизацией, миграцией, трудностями или невозможностью

извлечения, и частой замены через каждые 3-4 месяца. Это подтверждает важность и актуальность исследования.

В главе *материалы и методы* дана характеристика клинических групп. Всего 105 больных осложненными формами хронического панкреатита: основная группа - 40 (38,1%) больных, которым было произведено открытое ($n=38$; 36,2%) и эндоскопическое ($n=2$; 1,9%) стентирование ППЖ (2010-2016гг.), и контрольная группа (сравнения) - 65 (61,9%) больных, которым выполнены дренирующие, резекционные и резекционно-дренирующие операции (1998-2016гг.). Сравнимые группы были сопоставимы по полу, возрасту, характеру осложнений хронического панкреатита.

Методы исследования включали УЗИ, дуплексное сканирование артерий и вен (по показаниям), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС), рентгенологические методы исследования. Интенсивность болевого синдрома и качество жизни оценивались помощью международных опросников MOS, SF-36.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась при помощи лицензированных компьютерных программ «Excel 2007» фирмы Microsoft и «Statistica 6.0» фирмы StatSoft Inc. (США). При анализе данных определяли средние значения (Mean) и стандартные ошибки выборок (m). Для проверки достоверной разницы между средними величинами в группах и различий оцениваемых малых выборок использовали t -критерий Стьюдента с коэффициентом достоверности $p<0,05$.

В *третьей главе* автором подробно представлена техника разработанного способа одноэтапного открытого стентирования панкреатического протока при хроническом панкреатите, осложненном выраженным воспалительно-инфильтративным процессом в поджелудочной железе и окружающей клетчатке. Особенность представленной технологии заключается в формировании искусственно созданного канала в двенадцатиперстную кишку, ниже большого дуоденального сосочка, с установкой в него

панкреатического стента, что обеспечивает физиологический отток панкреатического секрета. Этот способ исключает реконструктивный этап, что отличает его от традиционных методов лечения.

Следует отметить, что хирургами-панкреатологами не уделяется должного внимания реконструктивному этапу операции, который в традиционном варианте не обеспечивает физиологического оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку, за исключением отдельных публикаций (Копчак В.М. и др., 2012г., Бедин В.В., 2022), а это очень важный аспект, во многом определяющий качество жизни больного после операции. При выраженном воспалительно-инфильтративном процессе в поджелудочной железе и окружающих тканях, и часто выраженной портальной гипертензии, выполнение резекционного вмешательства имеет крайне высокий риск развития трудно контролируемого интраоперационного кровотечения из поверхности резецированной головки, а также в ранний и поздний послеоперационный периоды, и как следствие, несостоятельности панкреатоеюноанастомоза, формирования панкреатического свища (Кубышкин В.А., Козлов И.А. и соавт., 2012). Известно, что в период обострения хронического панкреатита можно наблюдать клиническую картину и осложнения, типичные для острого деструктивного панкреатита (Коханенко Н.Ю., Артемьева Н.Н., 2014). В таких случаях возможно только выполнение дренирующих или минимально инвазивных эндоскопических вмешательств, что подтверждают отдельные авторы (Кубышкин В.А., Козлов И.А. и соавт., 2012), но процент успеха этих вмешательств низкий - 47,4% (Будзинский С.А. и др., 2014).

С целью купирования прогрессирующего течения с развитием септических осложнений некоторые авторы рекомендуют выполнять оперативное лечение на 2 этапа (Данилов М.В., 2013; Коханенко Н.Ю., Артемьева Н.Н., 2014; Петрик С.В., 2015).

У подавляющего большинства больных автору удалось создать новый канал проникновения в просвет двенадцатиперстной кишки, при этом буж выходит в просвет кишки через площадку примыкания медиальной стенки и головки поджелудочной железы, как правило, в нескольких миллиметрах от большого дуоденального сосочка. Анатомическое восстановление проходимости панкреатического протока удалось выполнить у 3 (7,8%) больных из 38 оперированных, что можно объяснить особенностями анатомии панкреатического протока в области перехода тела в головку, либо крупными конкрементами, достигающими порой 1 см.

Формирование искусственно созданного канала в головке поджелудочной железы, на мой взгляд, правильное решение, прогностически более благоприятное, чем бужирование стриктуры устья протока и ампулы БДС, с высокой вероятностью стенозирования интрамурального отдела общего желчного протока в позднем послеоперационном периоде. Таким образом, данный подход уменьшает травматичность манипуляции, поскольку не затрагивает интактные желчные пути.

Подробно описана технология установки стента в панкреатический проток через сформированный искусственный ход, с помощью бужа со съемной головкой, облегчающий данную процедуру. В результате использования термопластичного блоксополимера – полиэфирблокамида с определенным соотношением блоков полиэфира (политетраметиленоксида) и полиамида (найлона 12), пластика медицинского назначения РЕВАХ® 6333 SA 01 MED улучшены характеристики «эндопротеза для стентирования протока поджелудочной железы», функционирующего в течение 10-12 месяцев, т.е., в 3-4 раза дольше по сравнению с имеющимися на сегодняшний день аналогами, и пригодного для использования при открытом стентировании панкреатического протока и его последующей

эндоскопической замены (патенты РФ на изобретение №2617062 от 19 апреля 2017г. и №2624535 от 4 июля 2017г.).

Не соглашусь с автором, что это одноэтапная методика, поскольку она предполагает в последующем неоднократную эндоскопическую замену стентов. При этом, считаю важным, еще раз подчеркнуть её достоинство: органосохраняющая, приводящая к эффективной декомпрессии протоковой системы, обеспечивающая физиологическое поступление секрета поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку, и близкий к физиологическому баланс функций органов пищеварительной системы.

Однако, есть и недостатки, поскольку метод требует выполнения дуоденотомии для установки стента, протяженность которой может соответствовать длине вертикальной части, что вынуждает формировать дуоденоюноанастомоз, и тем самым нивелируя, в некоторой степени, достоинство данной методики, как физиологичность поступления секрета в двенадцатиперстную кишку и органосохраняющий подход в отношении тонкой кишки. Использование Ру-петли, расширяет объем операции, используя 60-70 см тонкой кишки, что несет риск несостоятельности дуоденоюноанастомоза или швов кишки, особенно в условиях воспалительных изменений в этой области. В данной клинической ситуации более безопасно было бы формирование гастроэнтероанастомоза.

Глава 4 посвящена непосредственным и отдаленным результатам операции открытого стентирования панкреатического протока. Применение данной технологии позволило купировать болевой синдром на 5-6 сутки, нормализовать амилазу крови на 3-4 сутки и добиться уменьшение среднего койко-дня до 11,3. Следует отметить, что в группе сравнения послеоперационные осложнения развились у 24,6% с летальностью 10,8%, что вполне объяснимо, поскольку в этой группе выполнялись объемные резекционные и резекционно-дренирующие операции, предполагающие формирование панкреатодигестивного анастомоза. Послеоперационные

осложнения в основной группе описаны в клинических примерах, которыми, на мой взгляд, глава «перегружена», но в то же время, они наглядно демонстрируют эффективность разработанной технологии в отношении позитивного изменения нутритивного статуса больного.

Оценка послеоперационных осложнений должна быть представлена в соответствии с международной системой Clavien-Dindo.

Применение данной технологии позволило снизить срок пребывания в стационаре, что помимо клинических, несомненно, имеет и экономические преимущества перед традиционными вариантами.

В отдаленные сроки от 1 года до 5 лет после операции проанализировано качество жизни 36 больных, качество жизни улучшилось по всем категориям опросника SF-36 и было статистически достоверным ($p < 0,05$).

Глава 5 посвящена сравнительному анализу применения различных панкреатических стентов и также представлена преимущественно клиническими примерами. При сравнении непосредственных и отдаленных результатов открытого стентирования панкреатического протока и других дренирующих и резекционных операций констатировано статистически достоверно ($p < 0,05$) более легкое течение ближайшего послеоперационного периода, отсутствие летальных исходов, а также более высокое качество жизни в отдаленном периоде в основной группе по всем категориям опросника SF-36.

В *заключении* кратко и в то же время, полноценно, обобщены результаты исследования. Не хватает дискуссии с литературными данными, хотя это замечание не принципиально.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из материалов проведенного исследования, объективны и последовательны, соответствуют поставленным цели и задачам.

Принципиальных замечаний к работе Звольской Н.М. нет, они в основном носят оформительский характер.

При рецензировании диссертации возникли вопросы:

1. Почему у пациентов обеих групп как до-, так и в различные сроки наблюдения после операции, не определялся уровень эластазы кала-1 для оценки экзокринной функции поджелудочной железы?
2. Основную группу составили пациенты, оперированные в 2010-2016гг. с максимальным сроком наблюдения 5 лет. Вы их продолжаете наблюдать и менять стенты?
3. Не было ли случаев рецидива болевого синдрома после удаления стента, поскольку риск рубцевания сформированного искусственно созданного канала очень высокий? Если так, какова Ваша дальнейшая тактика?

Высказанные замечания и вопросы ни в коей мере не снижают научно-практической значимости диссертации.

Заключение

Диссертационное исследование Звольской Нины Михайловны «Открытое стентирование панкреатического протока в лечении больных осложнёнными формами хронического панкреатита» является законченной научно-квалификационной работой, которой содержится новое решение научной задачи улучшения результатов хирургического лечения хронического панкреатита, имеющей важное значение для хирургической панкреатологии. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного

Ученым советом РУДН (Протокол № УС-1 от 22.01.2024г.), а её автор,
Звольская Нина Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. – Хирургия.

Официальный оппонент:

доцент кафедры хирургических болезней
факультета фундаментальной медицины
медицинского научно-образовательного института

ФГБОУ ВО МГУ имени М.В.Ломоносова РФ,

доктор медицинских наук, доцент

4.06.2025 г.

Морозов С.В.

Подпись Сергея Валентиновича Морозова удостоверяю.

Ученый секретарь факультета

факультета фундаментальной медицины

медицинского научно-образовательного института

ФГБОУ ВО МГУ имени М.В.Ломоносова РФ, д.м.н.

Щербакова Л.Н.

Декан факультета фундаментальной медицины

медицинского научно-образовательного института

ФГБОУ ВО МГУ имени М.В.Ломоносова РФ

академик РАН

Ткачук В.А.



Россия, Москва, 119991, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1

Телефон: (495) 932-8814; эл. почта info@fbm.msu.ru