

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (14.01.17. Хирургия), заведующего отделом гепатопанкреатобилиарной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» на диссертацию Краснова Аркадия Олеговича на тему «Мультимодальная стратегия хирургического лечения эхинококкоза печени», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Актуальность темы, выбранной для диссертационного исследования, не вызывает сомнений, поскольку в настоящее время существует широкий спектр хирургических методов лечения гидатидозного эхинококкоза печени, результаты применения которых оцениваются противоречиво. Ситуацию усугубляет разнообразие самого паразитарного поражения печени, которое имеет несколько стадий, отличных по патоморфологии, что влияет на выбор метода лечения. Вместе с тем, в литературе представлено достаточно обширная палитра исследований, в том числе весомого уровня доказательности (мета-анализы, многоцентровые исследования), которые проливают свет на многие вопросы, но не раскрывают проблематику лечения заболевания полностью. В связи с этим важен глубокий и детальный анализ литературы с целью установить существующие закономерности и выявить противоречия, в том числе в данным крупных исследований и мета-аналитических публикациях, что позволит правильно расставить акценты в новых исследованиях, в том числе ретроспективных, для более детального анализа наиболее спорных на сегодняшний день аспектов. При этом не умаляется роль традиционных, разработанных ранее классификаций хирургических методов лечения кистозной формы эхинококкоза печени, основанных на способе эхинококкэктомии и полноте удаления фиброзной капсулы. Несмотря на некоторые отличия, данные классификации едины в этих принципах и являются надёжной основой для унификации оценок в сравнительных исследованиях. Многие из этих классификаций являются отечественными. Дополнительную злободневность проблеме лечения эхинококкоза печени придает растущая заболеваемость, в том числе в регионах, не являющихся гиперэндемичными.

Цель исследования сформулирована логично с учетом многообразия существующих на сегодняшний день методов лечения и наиболее оптимальных точек их приложения. Вместе с тем, как будет ясно из последующих комментариев по ходу различных глав диссертации, основное внимание в исследовании уделено резекционным методам, а показания к нерезекционным методам были весьма узкими, в связи с чем их объективная оценка сложна. В медицинских исследованиях принято преследовать цель улучшения результатов лечения, что возможно было бы также уместно при формулировке цели данной работы.

Задачи диссертации многочисленны (10). Смущает отсутствие традиционной терминологии в виде объема перицистэктомий и других традиционных для данной нозологии названий, используемых для описания хирургического лечения кистозного эхинококкоза печени. В связи с этим складывается впечатление, что автор анализировал только резекции печени, а к нерезекционным методам были отнесены пункционные вмешательства. Более детальная критика этих недостатков приведена ниже.

Многие из пунктов, описывающих **научную новизну** исследования, сформулированы неконкретно. В частности, о каких преимуществах и недостатках идет речь в первом пункте? Один из пунктов научной новизны о том, что «Получены новые данные о предпочтительности применения различных малоинвазивных и лапароскопических методик...», как минимум, предполагает более конкретную информацию о том, какие новые данные получены, поскольку тематика минимально инвазивных технологий в лечении эхинококкоза печени не нова, а сами технологии достаточно изучены. В отношении научной новизны приема Прингла при хирургическом лечении эхинококкоза также нельзя избежать сомнений, поскольку применение метода не является новостью в данной сфере хирургической гепатологии, а факт получения патента на один из вариантов его применения, скорее уместен для упоминания в практической значимости работы. Вместе с тем, данный пункт также сформулирован нечетко и о применении приема Прингла приходится догадываться. Многие из перечисленных критических замечаний можно распространить и на другие пункты научной новизны.

1-е положение, выносимое на защиту, является компиляцией общих принципов хирургии и вряд ли нуждается в защите или доказательстве. Выносимое на защиту положение о том, что обширная резекция печени является операцией выбора при распространенном эхинококкозе печени, весьма дискуссионно, поскольку основным принципом хирургического лечения эхинококкоза является паренхима-сберегающие вмешательства, в связи с чем сама постановка вопроса об высоком риске развития пострезекционной печеночной недостаточности и поиске путей ее профилактики при заведомо доброкачественном заболевании указывает на изначально некорректный путь решения проблемы, а именно применение методов лечения, риск которых превышает риск заболевания.

Глава 1. Литературный обзор.

Литературный обзор перегружен информацией, не представляющей научной ценности с точки зрения обоснования актуальности выбранной темы диссертации. В частности, нет необходимости в детальном изложении данных о жизненном цикле и патологической анатомии стадий паразита, поскольку они хорошо изучены и не являются предметом дискуссии.

Сложно согласиться с утверждением диссертанта в части литературного обзора, посвященной высокой чувствительности методов серологической диагностики. Действительно обратное: методы серологической диагностики весьма неспецифичны и имеют низкую чувствительность, в связи с чем диагноз складывается на комплексе данных, ведущими из которых являются лучевой диагностики. Автор приводит излишне детальную информацию по небольшим и малоинформативным исследованиям, не упоминая об опубликованных мета-анализах, дающих комплексную оценку современному состоянию серологической диагностики гидатидозного эхинококкоза.

Излагая информацию о возможностях методов лучевой диагностики, в частности КТ, автор справедливо указывает на их более высокую чувствительность и специфичность, вместе с тем не останавливаясь на основных трудностях дифференциальной диагностики и семиотических особенностях, которые мало освещены в литературе и нуждаются в дополнительной оценке.

Обсуждая вопросы лекарственной противопаразитарной терапии, автор, вероятно, по невнимательности приводит данные из нескольких исследований по

лечению альвеококкоза печени, который отличается по принципам терапии и прогноза лечения, и, очевидно, не связан с темой диссертации.

В разделе обзора, посвященном физическим методам, автор упоминает о применении РЧА и МВА, что является казуистикой в лечении цистного эхинококкоза, но не приводит информацию о результатах ультразвуковой кавитации, которая является хорошо изученным и эффективным сколецидным методом обработки остаточных полостей и широко применяется в практике специализированных отделений.

В разделе, посвященном хирургическому лечению эхинококкоза, автор практически не уделяет внимания существующим отечественным классификациям методов эхинококкэктомии, получившим широкое распространение на постсоветском пространстве и позволяющим систематизировано анализировать достоинства и недостатки сравниваемых методов. Видимо по этой причине в литературном обзоре встречаются формулировки, свидетельствующие о недостаточно детальном понимании сути сравниваемых методов. Возможно, таким образом автор цитировал ряд исследований без должного критического осмысления приводимых в них результатов. Например, противопоставление цистперикистэктомии и открытой эхинококкэктомии, как отдельно существующих методов, лишено смысла, поскольку данные термины могут обозначать этапы одного вмешательства.

Автор весьма немного внимания уделил обсуждению радикальных и нерадикальных эхинококкэктомий. Несмотря на существующие мета-анализы, убедительно доказывающие преимущества радикальных методов лечения, основным из которых является тотальная и субтотальная перикистэктомия, подавляющее большинство операций, особенно минимально инвазивных, выполняется в нерадикальном объеме, а именно в виде открытой эхинококкэктомии с частичной перикистэктомией. Проблема остаточной полости и рецидивирующих желчеистечений после таких операций не решена, но это дилемма не нашла достаточного отражения в литературном обзоре.

Автор излишне много внимания уделил проблеме ALPPS и другим методам достижения гипертрофии будущего остатка печени, которая не является злободневной проблемой в лечении кистозной формы эхинококкоза печени,

поскольку обширные резекции при этом заболевании применяются редко, а само их применение должно быть ограничено и строго регламентировано. Подтверждением этому является применение операции ALPPS только у 2 пациентов в материале диссертации.

В литературном обзоре также имеются разделы, посвященные применению некоторых из кровесберегающих технологий, разделению паренхимы печени при резекции печени при иных нозологических формах, что позволило автору сделать справедливое заключение, что многие из этих вопросов не изучались в отношении хирургического лечения эхинококкоза печени. Однако, если речь идет о стандартной резекции печени, есть ли разница, при какой нозологической форме применяется тот или иной способы разделения паренхимы печени? Данная постановка вопроса была бы уместна при обсуждении технологии тотальной и субтотальной перицистэктомии, но автор, вероятно, сознательно исключил данную терминологию из исследования, заменив ее на понятие атипичной резекции.

После прочтения литературного обзора складывается впечатление, что некоторые вопросы диагностики и нехирургического лечения раскрыты недостаточно глубоко, а в части главы, посвященной хирургическому лечению, автор сместил акценты на общие аспекты резекции печени без ожидаемого обоснования приоритета этих методов, основанного на данных литературы. Автор справедливо относит тотальную перицистэктомию к варианту лечения, суть которого близка к атипичной резекции печени. Но тотальная и субтотальная перицистэктомии имеют свои особенности, в связи с этим отождествлять эти манипуляции с атипичной резекцией терминологически не вполне корректно, хотя эти методы действительно весьма близки технологически. Перенос автором акцентов на резекцию печени подразумевает хотя бы некоторое обоснование на данных литературы. Логичным обоснованием выбора тотальной перицистэктомии и резекции печени является проблемы ликвидации остаточной полости и желчных свищей с соответствующими цифровыми данными, доказывающими невозможность надежного решения этой проблемы при частичной перицистэктомии. Такой анализ отсутствуют в данной главе. Поскольку тема резекционной хирургии доминирует в диссертационной работе и, возможно, было целесообразно, чтобы этот акцент нашел отражение в названии и цели диссертации.

Хорошо известной проблемой современного лечения кистозного эхинококкоза печени является широкий арсенал хирургических методов от чрескожных пункционных до обширных резекций. Результаты исследований применения различных методов оцениваются противоречиво. В связи с этим имеет особое значение детальный анализ существующих публикаций с точки зрения оценки показаний и противопоказаний, результатов лечения с целью выявления явных и скрытых противоречий не только в исходах исследований, но и в существующих рекомендациях, которые очевидно не лишены конфликта с современными доказательными исследованиями (мета-анализами, данными регистров и многоцентровыми исследованиями). Учитывая тему диссертации, именно этот аспект должен был быть предметом детального изучения. Этот анализ в главе отсутствуют.

Глава 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ БОЛЬНЫХ, МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

При ознакомлении с данной главой сложилось впечатление об излишней агрессивности хирургического лечения. Обширные резекции, которые являются вынужденной операцией в лечении кистозного эхинококкоза, были выполнены у 35% пациентов. При этом в главе нет ни слова о показаниях к обширным резекциям печени, равно как и к другим методам лечения.

Автор упоминает, что в случае инвазии в диафрагму выполнялась ее резекция. Не вполне понятно, о какой инвазии в диафрагму сообщает диссертант, поскольку гидатидозный эхинококкоз не имеет инвазивного роста. А вовлечение диафрагмы в фиброзную капсулу паразита, скорее должно рассматриваться в пользу оставления части фиброзной капсулы на органе, а не к резекции диафрагмы. Эта информация требует пояснений.

Не вполне понятно включение в прогностическую модель летального исхода от пострезекционной печеночной недостаточности данных о волюметрии будущего остатка печени, выраженных в см куб., при отсутствии соответствующих антропометрических данных самого пациента, поскольку смысловая нагрузка волюметрии заключается не в абсолютных, а в относительных данных, учитывающих достаточность объема печени для конкретных условий (масса пациента или объем всей печени).

Глава 3. ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩИЕ РЕЗЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Автор анализирует результаты открытых и лапароскопических резекций вначале в группе перицистэктомий и атипичных резекций, которые рассматривались, как одно вмешательство. Затем сравнение проведено в группе малых анатомических резекций. В результате диссертант обосновал преимущество лапароскопических резекций в отношении продолжительности стационарного лечения. Других существенных различий между группами открытых и лапароскопических резекций не отмечено. Затем проведено сравнение между атипичными резекциями и перицистэктомиями с одной стороны и малыми анатомическим резекциями, с другой стороны. Различия между группами не получены, включая послеоперационный период. Отсутствие различий в этом сравнении ожидаемо и является лишним подтверждением доказанного ранее отсутствия преимущества анатомических резекций перед тотальными перицистэктомиями. Этого заключения диссертант не сделал. Также в данной главе отсутствует информация, в чем были различия между показаниями к атипичным и анатомическим резекциям. Данных, позволяющие косвенным образом предположить наличие этих различий, в главе нет, из чего следует, что различий в показаниях, вероятнее всего, не было. Этот факт нуждается в комментарии.

Одним из основных недостатков данной главы является отсутствие какой-либо информации об объеме перицистэктомии, причиной чего, вероятнее всего, является замена диссертантом понятия «перицистэктомия» на атипичную резекцию. Из этого можно сделать заключение, что перицистэктомия во всех ситуациях была тотальной или субтотальной, поскольку нельзя уравнивать частичную перицистэктомию с атипичной резекцией (несопоставимые по травматичности операции). Отличия между частичной и тотальной перицистэктомиями также принципиальны. Очень сложно представить, что в материале диссертанта отсутствовали частичные перицистэктомии, поскольку они являются неизбежными и единственным вариантом завершения операции в ряде ситуаций повышенной сложности и высокого риска осложнений. Таким образом, в представленной автором терминологии полноценный анализ материала с учетом характера нозологии и методов лечения вряд ли возможен.

Глава 4. ОДНОЭТАПНЫЕ ОБШИРНЫЕ РЕЗЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Обращает на себя внимание анализ обширных резекций, которые была разделены на группу неосложненного и осложненного течения эхинококкоза. В группе неосложненного течения летальный исход имел место у 3 пациентов (6,5%), причем у всех умерших пациентов причиной летального исхода была тяжелая пострезекционная печеночная недостаточность. Несмотря на то, что в настоящее время в хирургической гепатологии послеоперационная летальность в районе 5%; считается допустимой, полученные результаты у пациентов с заведомо доброкачественным заболеванием являются лишним напоминанием, что обширные резекции должны быть вынужденной операцией, о чем в начале главы упоминает диссертант, говоря о поражении всей доли у оперированных пациентов. В связи с этим непонятен способ предоставления данных о волюметрии будущего остатка печени в виде см куб., а не виде процентов от функционирующего объема печени (таблица 23 и 27). Приведенные данные клиренса индоцианина зеленого не заменяют информации о объеме будущего остатка печени, выраженного в процентах.

Непонятно, использовалась ли модель прогноза летального исхода в группе одномоментных обширных резекций, или нет.

Глава 5. ДВУХЭТАПНЫЕ ОБШИРНЫЕ РЕЗЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Предоставлены данные о двухэтапных резекциях, выполненных с лигированием и клипированием правой ветви воротной вены, а также результаты лечения у двух пациентов, оперированных по методике ALPPS. Диссертант выявил достоверное уменьшение стационарного лечения в группе пациентов, которым выполнено лапароскопическое клипирование воротной вены по сравнению с группой открытого лигирования правой ветви воротной вены.

Принципиальных замечаний к главе нет.

Глава 6. НЕРЕЗЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Глава посвящена анализу результатов применения двух методик: PEVAC и PAIR. В предисловии к главе диссертант указывает на то, что в результате анализа

литературы сложилось впечатление, «что нерезекционные малоинвазивные методики лечения могут быть радикальны и эффективны только при должном отборе пациентов к их применению». Ни во 2-й, ни в данной главе диссертант не упоминает, по каким критериям производился отбор пациентов в анализируемой диссертантом литературе. Также отсутствует информация, какие показания были использованы для вышеуказанных методов лечения в анализируемой автором выборке пациентов. В данной главе автор приводит основные периоперационные характеристики 17 и 11 пациентов, которым были применены методики PAIR и PEVAC, соответственно. PAIR применялся только при кистах 1-й стадии, PEVAC – при кистах 3b стадии (табличный материал, без комментариев в тексте). Обращает внимание отсутствие каких-либо осложнений вообще у всех 28 пациентов, которым применялись нерезекционные методы лечения, хотя из литературы известно, что данные методы нередко сопровождаются осложнениями, в некоторых исследованиях достигающих частоты в 100% (doi: [10.5114/aoms.2018.73344](https://doi.org/10.5114/aoms.2018.73344)). Возможно, отсутствие осложнений следует отнести к малым размерам солитарных паразитарных кист: до 5 см в обеих группах. В главе отсутствуют какие-либо комментарии на этот счет. Из замечаний к главе следует указать, что применение обсуждаемых методик у пациентов с солитарными кистами малых размеров вряд ли может служить достаточным основанием для суждения об их эффективности и, в связи с этим, для включения в алгоритм. Это обстоятельство нуждается, как минимум, в соответствующем комментарии. С другой стороны, при размерах кист до 3 см, хирургическое лечение может не проводиться (эффективная химиотерапия). Это обстоятельство целесообразно прокомментировать. Не вполне понятно, каким образом был заподозрен эхинококкоз при размерах кист до 3 см? Серологические методы при таких размерах кист, как правило, отрицательны. Следовательно, этим пациентам, вероятно, выполнялась пункция кист с целью цитологического исследования. Насколько была обоснована пункция в таких ситуациях? Не проще ли наблюдать таких пациентов и пунктировать кисты только при их больших размерах?

Глава 7. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

В данной главе диссертант проводит сравнение результатов применения всех методик и на этом основании предлагает разработанный оригинальный алгоритм

выбора метода лечения в мультимодальной лечебной стратегии у пациентов с эхинококкозом печени.

Замечания по данной главе:

1. Автор практически не учитывает стадию, размеры и число кист, за исключением применения нерезекционных методов лечения. Возможной причиной этому является отсутствие соответствующего сравнительного анализа между различными методами лечения, учитывающего, как минимум, стадию заболевания

2. Остался неясным принцип выбора обширной резекции печени. Обоснованность критерия о «распространенности паразитарного процесса на анатомическую долю печени и более» выглядит сомнительной, поскольку отсутствует определение распространенности на всю долю. Известен факт, что после удаления жидкого содержимого крупной кисты первое впечатление о «распространенности процесса на анатомическую долю» меняется, поскольку становится очевидной возможность сохранения ранее компримированных сегментов, не потерявших своего кровоснабжения и билиарного дренажа. Это соображение усиливается тем фактом, что в жизнеспособных кистах (1-я и 2-я стадия) паразитарная жидкость находится под высоким давлением, что усиливает компрессию на окружающие ткани. В этой связи вопрос о показаниях к обширным резекциям остался нераскрытым.

3. Согласно алгоритму в ситуациях, где показана малая (не обширная) резекция, методом выбора должна являться малая анатомическая резекция. Это неверно, исходя из данных литературы и результатов, полученных самим диссертантом, поскольку в материале исследования отсутствовали какие-либо различия между атипичными и анатомическими резекциями в отношении всех анализированных периоперационных результатов. Учитывая доброкачественный характер болезни, выбор анатомической резекции в такой ситуации вряд ли целесообразен.

Глава «Заключение» посвящена краткому пересказу полученных диссертантом результатов. В главе полностью отсутствуют ссылки на какие-либо публикации, тем более отсутствует сравнение полученных результатов с данными других исследований и обсуждение новизны и ценности результатов диссертации на этом основании.

Выводы

Основываясь на изложенных выше соображениях, трудно согласиться с выводом 4 об эталонном значении обширных резекций при распространенном эхинококкозе.

Вывод 6 не содержит какой-либо новизны и не требует обоснования с учетом того факта, что в диссертационном материале прием Прингла и гемостатические композиции применялись при резекциях печени (согласно терминологии, использованной в диссертации). В таком случае вряд ли имеет значение, при какой нозологической форме выполнялась резекция, поскольку перечисленные методы уменьшения кровопотери являются универсальными.

Несмотря на обилие замечаний, изложенных выше, представленная диссертационная работа является оригинальным исследованием, анализирующим крупный опыт отечественного центра в лечении эхинококкоза печени, где ведущая роль справедливо отдана радикальным операциям. Поскольку в работе доминировали резекции печени, а тотальные перицистэктомии диссертант отнес к атипичным резекциям, тема резекционной хирургии вышла на первый план и сместила акценты исследования на проблемы, менее типичные для эхинококкоза, но уместные в анализе представленного опыта. Применительно к эхинококкозу печени диссертант нашел и обосновал ряд решений, которые, несомненно, несут определенную научную новизну и имеют практическую значимость. Обсужденные выше недостатки работы также, скорее всего, являются следствием терминологической путаницы, вызванной доминированием резекционных методов лечения.

Заключение

Диссертационная работа Краснова Аркадия Олеговича на тему «Мультимодальная стратегия хирургического лечения эхинококкоза печени», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия, является завершенной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научно-практическая проблема – улучшение непосредственных и отдалённых результатов лечения больных эхинококком печени.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Краснова Аркадия Олеговича соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 26.10.2023 г. № 1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета Д. 208.061.06

Официальный оппонент:

Заведующий отделом гепатопанкреатобилиарной хирургии

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы
«Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова
Департамента здравоохранения города Москвы»,

д.м.н.

М.Г. Ефанов



«13» ноября 2023 г.

Адрес места работы (индекс): 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр.6.
Телефон: 8(495) 304-30-39, Email: info@mknc.ru, сайт: www.mknc.ru

Подпись д.м.н. Ефанова М.Г. «заверяю»

Ученый секретарь

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы
«Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова
Департамента здравоохранения города Москвы»,

к.м.н.

Т.А. Косачева

