

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук

Краснова Аркадия Олеговича

о научно-практической ценности диссертационной работы

Цеймаха Александра Евгеньевича на тему:

«Миниинвазивное хирургическое лечение больных механической желтухой», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9 – «хирургия»

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертация Цеймаха А.Е. посвящена проблеме хирургического лечения механической желтухи. Высокая актуальность данной проблемы обусловлена тем, что механическая желтуха является осложнением множества социально значимых заболеваний, значительно ухудшающее прогноз и утяжеляющее состояние пациентов. Лидирующей этиологией механической желтухи являются осложнения желчнокаменной болезни и опухоли головки поджелудочной железы.

Холедохолитиаз является вторым по частоте осложнением желчнокаменной болезни, встречающимся у 20–35% больных. Высокая частота послеоперационных осложнений у пациентов с мультиморбидностью – от 5 до 30%, особенно при открытых лапаротомных вмешательствах, обусловлена механической желтухой и патогенетически связанными с ней осложнениями, такими как холангит, сепсис и печеночно-почечная недостаточность. Послеоперационная летальность достигает 27% при проведении открытых лапаротомных вмешательств, а у лиц старше 70 лет – до 34%.

Злокачественные новообразования поджелудочной железы относятся к опухолям с одним из наиболее неблагоприятных прогнозов вследствие низкого значения ранней выявляемости и низкой медианы выживаемости. Самым распространенным осложнением опухолей головки поджелудочной железы является механическая желтуха, встречающаяся в 70–80% случаев, и

патогенетически связанные с ней осложнения, такие как холангит, сепсис и печеночно-почечная недостаточность.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа Цеймаха А.Е., решающая проблему хирургического лечения механической желтухи, безусловно, является актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые разработаны и подтверждены новый способ миниинвазивного лечения мегахолодохолитиаза с применением электроимпульсного литотриптора по методике «рандеву», новый способ прогнозирования трехмесячной выживаемости у больных со злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы IV стадии при использовании ФДТ, позволяющий прогнозировать эффективность ФДТ в рутинной практике.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что автором разработаны и внедрены метод миниинвазивного лечения мегахолодохолитиаза с применением электроимпульсного литотриптора по методике «рандеву»; метод локальной и системной фотодинамической терапии при злокачественных новообразованиях головки поджелудочной железы и способ прогнозирования его результатов; определены критерии эффективности миниинвазивного лечения мегахолодохолитиаза с применением электроимпульсного литотриптора по методике «рандеву» и механической желтухи, вызванной злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы с применением ФДТ.

Достоверность результатов работы, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В своей работе автор строил теоретические гипотезы на известных, проверяемых данных, включая предельные случаи, согласуется с опубликованными результатами экспериментальных и клинических исследований в области изучения хирургического лечения механической желтухи. Соискатель использованы современные методики сбора и обработки информации, проанализировано достаточное количество клинических наблюдений (2200 пациентов). Критерии формирования выборочных совокупностей пациентов и дизайн всех этапов исследования соответствовали поставленным цели и задачам. Положения диссертации, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, основываются на большом объеме клинического материала, анализе результатов исследований на основе принципов доказательной медицины, обработке полученных данных с использованием современных методов статистического анализа биологических и медицинских данных, программного обеспечения.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

С учетом разработанного алгоритма ведения пациентов с механической желтухой рекомендуется применять не только эндоскопические и видеолапароскопические, но и транскутанные чреспеченочные методы декомпрессии желчевыводящих протоков, литотрипсии и литоэкстракции, миниинвазивной литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции, а при их неэффективности контактную электроимпульсную литотрипсию. У больных злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы, у которых не показано радикальное оперативное лечение, включая пациентов с IV стадией заболевания, осложненных обструктивной желтухой, рекомендовано паллиативное вмешательство с применением ФДТ, позволяющее

восстановить просвет желчевыводящих протоков, уменьшить наибольший размер опухоли, увеличить выживаемость больных.

Соответствие содержания диссертации паспорту научной специальности

Выполненная диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. – хирургия (медицинские науки), а результаты проведенного исследования – области исследования специальности, конкретно – пунктам 1 - изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний, пункту 4 – экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику, пункту 6 – экспериментальная и клиническая разработка современных высоко технологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических.

Оценка содержания диссертации

Целью диссертационного исследования Цеймаха А.Е. было повышение эффективности комплексного лечения механической желтухи, вызванной холедохолитиазом, путем применения контактной электроимпульсной литотрипсии, и злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы, путем применения локальной и системной фотодинамической терапии (ФДТ).

В диссертации анализируются данные о 2200 больных.

Было проведено три открытых нерандомизированных проспективных сравнительных исследования: безопасности миниинвазивных методов декомпрессии желчевыводящих протоков, эффективности миниинвазивных технологий литотрипсии и литоэкстракции в комплексном лечении холедохолитиаза и влияния локальной системной ФДТ на выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы.

У всех пациентов проводилось комплексное хирургическое лечение механической желтухи, включавшее инфузионную, гепатопротективную, обезболивающую, антибактериальную терапию, ингибиторы протонного насоса, оперативные вмешательства, направленные на декомпрессию желчевыводящих протоков.

С целью оценки безопасности миниинвазивных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в хирургическом лечении больных с механической желтухой, в сравнительное обсервационное исследование включено 2160 пациентов. В сравнительное обсервационное исследование частоты осложнений и послеоперационной летальности в раннем послеоперационном периоде было включено 2160 больных с механической желтухой, проходивших комплексное лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2015 по март 2020 гг. с применением миниинвазивных технологий антеградной и ретроградной декомпрессии желчевыводящих протоков. Были проанализированы осложнения и летальность при выполнении у 2160 пациентов 1301 антеградного чрескожного чреспеченочного наружного дренирования желчевыводящих протоков и 1915 эндоскопических ретроградных холангиопанкреатографий и эндоскопических папиллосфинктеротомий.

Исследование эффективности методов миниинвазивной литотрипсии и литоэкстракции проходило в два этапа у пациентов, у которых были применены различные методы миниинвазивной литотрипсии и литоэкстракции, и у пациентов, у которых данные методы не применялись. В зависимости от применения миниинвазивных технологий антеградной механической литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции, контактной электроимпульсной литотрипсии выделялись соответственно основная группа (с применением указанной технологии) и сравнения (без применения указанной технологии).

С целью оценки эффективности механической литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции в хирургическом лечении больных с

холедохолитиазом, в сравнительное проспективное исследование включено 239 больных.

На первом этапе в сравнительное проспективное исследование частоты осложнений в раннем, отдаленном послеоперационном периоде и послеоперационной летальности было включено 239 больных с холедохолитиазом, проходивших комплексное лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2017 по 2022 гг. с применением миниинвазивных технологий антеградной механической литотрипсии и антеградной гидравлической лито-экстракции. В основную группу вошли 62 (25,94%) пациента с холедохолитиазом, проходивших комплексное лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2017 по 2022 гг. с применением миниинвазивных технологий антеградной механической литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции. В группу сравнения вошли 177 (86,06%) пациентов с холедохолитиазом, проходивших комплексное лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2017 по 2022 гг. без применения миниинвазивных технологий механической литотрипсии и антеградной гидравлической литоэкстракции.

На втором этапе было проведено два исследования. С целью оценки безопасности метода контактной электроимпульсной литотрипсии на лечение больных с мегахоледохолитиазом в сравнительное проспективное экспериментальное исследование включено 3 лабораторных животных, которым было выполнено 6 экспериментальных электроимпульсных литотрипсий.

С целью оценки эффективности контактной электроимпульсной литотрипсии в хирургическом лечении больных с мегахоледохолитиазом, осложненным механической желтухой, в сравнительное проспективное исследование частоты осложнений в раннем, отдаленном послеоперационном периоде и послеоперационной летальности было включено 45 больных с мегахоледохолитиазом, осложненным механической желтухой, проходивших комплексное лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2017 по 2022 гг. с применением контактной электроимпульсной литотрипсии.

В основную группу вошли 13 (28,89%) пациентов с мегахоледохолитиазом, осложненным механической желтухой, проходивших комплексное лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2017 по 2022 гг. с применением контактной электроимпульсной литотрипсии. В группу сравнения вошли 32 (71,11%) пациента с мегахоледохолитиазом, осложненным механической желтухой, проходивших комплексное лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2017 по 2022 гг. без применения контактной электроимпульсной литотрипсии.

С целью оценки влияния локальной системной ФДТ на выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы в проспективное сравнительное исследование было включено 122 больных, проходивших комплексное лечение в специализированном гепатологическом центре в период с 2017 по 2020 гг., из которых в основную группу вошли 31 (25,41%) пациент со злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы, осложненными механической желтухой, предоставившие согласие на проведение ФДТ. В группу сравнения вошёл 91 (74,59%) пациент со злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы, осложненными механической желтухой, у которых применялось комплексное лечение без применения ФДТ. Все представленные группы были репрезентативны и соответствовали задачам, поставленным в диссертации.

В главе 3 соискатель доказал, что внедрение вспомогательных антеградных манипуляций после чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков позволяет снизить общее количество осложнений транспапиллярных вмешательств. Автор так же показал, что миниинвазивные технологии литотрипсии и антеградная гидравлическая литоэкстракция являются методами выбора у пациентов с холедохолитиазом, показанным в тех случаях, когда традиционные миниинвазивные эндоскопические и видеолапароскопические методы литоэкстракции неэффективны или технически невыполнимы.

В главе 4 соискатель показал, что контактная электроимпульсная литотрипсия является методом выбора у пациентов с мегахоледохолитиазом, осложненным механической желтухой, показанным в тех случаях, когда другие эндоскопические, видеолапароскопические, антеградные методы литоэкстракции и литотрипсии неэффективны или технически невыполнимы. Автор так же доказал, что контактная электроимпульсная литотрипсия является безопасным методом, не сопровождающимся развитием клинически значимых осложнений при дроблении на мощности не более 3 Вт.

В главе 5 соискателем показано, что хирургическое лечение с применением фотодинамической терапии позволило статистически значимо уменьшить наибольший размер злокачественного новообразования головки поджелудочной железы, а также привело к статистически значимому снижению маркеров протеолиза, опухолевой инвазии и неоангиогенеза. Выявлена статистически значимая причинно-следственная связь между клинико-лабораторными маркерами холестаза, цитолиза, билирубинемии, опухолевой инвазии, протеолиза и неоангиогенеза и медианой выживания у пациентов с запущенной IV стадией онкологического процесса. Таким образом, было не только установлено статистически значимое увеличение выживаемости пациентов, у которых использовалась ФДТ, но и показаны причины, обосновывающие применение ФДТ. На основе ROC-анализа соискатель доказал, что фибриноген может использоваться в рутинной клинической практике для прогнозирования эффективности ФДТ у пациентов с запущенной IV стадией заболевания. Отсекающим пределом стало значение 3,4 г/л.

Содержание диссертации изложено на 204 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав с изложением и обсуждением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 56 таблицами и 48 рисунками. Список литературы включает 140 источников, в том числе 38 работ отечественных авторов и 102 зарубежных публикаций. Диссертация имеет традиционную структуру, состоит из введения,

обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав, в которых представлены результаты собственных исследований, заключения.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат диссертации полностью отражает ключевые данные, которые представлены в диссертации.

Недостатки по содержанию и оформлению диссертации и автореферата

Недостатков по содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет.

Замечания и вопросы по содержанию работы

Принципиальных замечаний по диссертации нет. По итогам рассмотрения диссертационной работы и автореферата возникли следующие вопросы к соискателю, не умаляющие достоинства работы:

1. Чем обусловлены выборы мощности и частоты импульсов при проведении контактной электроимпульсной литотрипсии?
2. Проводилась ли неоадьювантная химиотерапия пациентам с раком головки поджелудочной железы? Если да, то каковы были критерии отбора пациентов для этого варианта лечения?

Полнота изложения материалов диссертации в публикации

По теме диссертации автором опубликована 20 научных работ, включая 17 работ в рецензируемых научных изданиях, из которых 14 научных статей опубликованы в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 9 публикаций в журналах списка ВАК,

относящихся к K1-K2 (7 из них цитируются в базе данных Scopus). Автором получен патент Российской Федерации на изобретение Патент №2704474 от 28.10.2019 «Способ комплексного миниинвазивного лечения обструктивной желтухи, холангита, внутripеченочных абсцессов опухолевого генеза с применением локальной и системной фотодинамической терапии», Патент №2779087 от 13.12.2021 «Способ миниинвазивного лечения мегахолелитиаза с применением электроимпульсного литотриптора по методике "рандеву"», Патент №2779088 от 13.12.2021 «Способ прогнозирования трехмесячной выживаемости у больных со злокачественным новообразованием поджелудочной железы IV стадии при использовании фотодинамической терапии».

Заключение

Диссертационная работа Цеймаха Александра Евгеньевича «Миниинвазивное хирургическое лечение больных механической желтухой» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать, как новое решение научной проблемы – повышение эффективности хирургического лечения пациентов с механической желтухой при использовании контактной электроимпульсной литотрипсии и фотодинамической терапии, что имеет важное научное и практическое значение в связи с увеличивающимся количеством пациентов со злокачественными новообразованиями головки поджелудочной железы и пациентов с осложненной формой желчнокаменной болезни, а так же значительным числом послеоперационных осложнений.

По своей актуальности, новизне и научной значимости диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно п.п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней» № 842 от 24 сентября 2013, утверждённого Постановлением Правительства РФ (с

изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Цеймах Александр Евгеньевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.9. «Хирургия» (медицинские науки).

Официальный оппонент
Краснов Аркадий Олегович,
доктор медицинских наук,
врач-хирург хирургического отделения №2
ГАУЗ «ККБСМП им. М.А. Подгорбунского»

«16» июля 2024 г.

А.О. Краснов

Подпись официального оппонента, д.м.н. А.О. Краснова «заверяю»

начальник отдела кадров ГАУЗ ККБСМП  Т.Н. Мальцева

«16» июля 2024 г.



Сведения: Краснов Аркадий Олегович, доктор медицинских наук (3.1.9 - хирургия), врач-хирург хирургического отделения №2 Государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» (650991, Кемеровская область – Кузбасс, г. Кемерово, ул. Николая Островского, д.22, тел. 8-903-909-05-45, e-mail: aokrasnov@mail.ru)