

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Устинова Геннадия Георгиевича на диссертационную работу РАЗМАХНИНА Евгения Владимировича на тему: «КОНТАКТНЫЕ ЛИТОЛИЗ И УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЛИТОТРИПСИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

Работа Евгения Владимировича посвящена хорошо известной, но до сих пор чрезвычайно актуальной проблеме – осложнению желчнокаменной болезни холедохолитиазом. Частота этого осложнения, к сожалению, не имеет тенденции к снижению, а, наоборот, с каждым годом увеличивается. Методы лечения холедохолитиаза не всегда удовлетворяют и хирурга и больного. Применение хирургического метода лечения все еще сопровождается высокой послеоперационной летальностью, особенно у лиц пожилого и старческого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Стремление хирургов к широкому применению малоинвазивных эндоскопических вмешательств на большом дуоденальном сосочке при холедохолитиазе сдерживается с одной стороны развитием при них осложнений и даже летальных исходов. С другой - эндоскопическая папиллосфинктеротомия сопровождается потерей функции сфинктера, развитием дуоденобилиарного рефлюкса и холангита. Поиск новых, альтернативных хирургическому, технических решений воздействия на конкременты в желчных путях и уменьшающих риск лечения является актуальным и представляет научный и практический интерес.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Диссертантом изучены и критически анализируются известные достижения и теоретические положения других авторов по вопросам изучения малоинвазивных методов лечения больных желчнокаменной болезнью, альтернативные подходы к лечению – местная литолитическая терапия и контактная ультразвуковая литотрипсия. Список анализируемой литературы составляет 483 источника.

Для подтверждения рабочей гипотезы растворения и разрушения желчных камней автором создается экспериментальная модель на кроликах, и разрабатывается необходимый инструмент и аппарат. Выводы и результаты, полученные диссертантом, обоснованы и достоверны, так как опираются на результаты достаточно большого статистического материала.

Достоверность исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций. Идея исследования базируется на анализе современных данных мировой литературы, посвященных альтернативным методам лечения желчнокаменной болезни. Полученные результаты работы основаны на достаточном количестве объектов изучения (297 желчных камней взятых для изучения растворения литолитическим препаратом и 299 желчных камней подвергнутых разрушению с помощью ультразвука), а также на проведении исследования растворения и разрушения желчных камней на 20 экспериментальных животных, 10 клинических наблюдениях. В исследовании для изучения элементного состава желчных камней использован современный, высокоинформативный метод - атомно-эмиссионного спектрального анализа, позволивший автору классифицировать желчные камни.

Достоверность экспериментальных данных о безопасности предлагаемого метода разрушения и растворения желчных камней подтверждается результатами корректно проведенных биохимических и гистологических исследований.

Сформулированные в диссертации научные положения базируются на проверенных данных и согласуются с опубликованными сведениями по теме диссертации. Выводы и рекомендации соответствуют поставленным задачам, основаны на данных собственных исследований и вытекают из результатов исследования. Использование диссертантом для обработки полученных данных адекватных методов математического анализа делает работу убедительной и доказательной.

Научная новизна. Новизной работы является разработка нового направления контактного ультразвукового разрушения желчных камней. Для

осуществления метода, с помощью атомно-эмиссионного спектрального анализа, изучен элементный состав желчных камней. Анализ минерального состава желчных камней позволил не только дополнить существующую классификацию новыми критериями, но и показал возможность оценивать устойчивость камней к разрушению по содержанию кальция.

Разработан ультразвуковой литотриптор и волновод оригинальной конструкции. Экспериментально и клинически доказана безопасность и эффективность контактной ультразвуковой литотрипсии при холедохолитиазе. Новизна исследования подтверждена двумя патентами. («Способ лечения желчнокаменной болезни в эксперименте» и «Волновод для контактной ультразвуковой литотрипсии в просвете общего желчного протока»).

Впервые для растворения желчных камней предложено использовать октановую кислоту в составе литолитической смеси. Ее безопасность и эффективность подтверждена в эксперименте на животных.

Практическая значимость. Выполнение контактной ультразвуковой литотрипсии в просвете общего желчного протока при лапароскопических операциях намного упрощает санацию внепеченочных желчных путей, особенно при вколоченном камне в терминальном отделе холедоха. Оригинальная конструкция волновода позволяет технически проще вводить его под определенным углом в общий желчный проток через дилатированную культю пузырного протока или холедохотомическое отверстие. Использование предложенного автором метода контактной ультразвуковой литотрипсии позволяет избежать лапаротомии и сфинктероразрушающих вмешательств на большом дуоденальном сосочке.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. На основании выполненных соискателем исследований представлена научная концепция, что растворение желчных камней находится в прямой зависимости от содержания кальция в желчном камне. Установлена закономерность воздействия ультразвука на желчные камни, что позволило выбрать частоту, интенсивность ультразвука и время воздействия.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Полученные Евгений Владимировичем теоретические и экспериментальные данные по растворению и разрушению желчных камней необходимо учитывать при выборе тактики и объема оперативного вмешательства у больных с крайне высоким операционным риском в специализированных хирургических отделениях и гепатологических центрах.

Оценить содержание диссертации, ее завершенность. Диссертация решает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, подчиненного основной идейной линии.

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле, на 261 странице машинописного текста и состоит из «Введения», главы «Обзор литературы», главы «Материалы и методы исследования», 2 глав собственных исследований, «Заключения», «Выводов», «Практических рекомендаций», «Списка используемой литературы». Библиография включает 483 источника, из которых 158 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 40 таблицами, 61 рисунком, 8 примерами.

Во введении диссертант обосновал актуальность и степень изученности темы. Обозначил объект и предмет исследования. Четко поставил цель, а именно, «разработать новое направление контактного разрушения желчных камней ...» и определил задачи работы. Дал характеристику научной новизны и практической значимости. Сформулировал основные положения, выносимые на защиту. Привел информацию об апробации полученных результатов своей работы, внедрению ее результатов и научных публикациях.

Литературный обзор написан квалифицировано, хорошим литературным языком, легко читается, носит аналитический характер. Диссертант, среди огромного потока литературы по лечению желчнокаменной болезни, смог выбрать и критически проанализировать источники, относящиеся непосредственно к изучаемым вопросам. Автором проанализированы современные малоинвазивные подходы к лечению желчнокаменной болезни,

используемые в настоящее время литолитические препараты и различные способы литотрипсии. Оценил их достоинства и недостатки. Анализ литературы позволил диссертанту сделать заключение, что необходим поиск новых и усовершенствование существующих малотравматичных методов санации билиарного дерева при желчнокаменной болезни.

Во второй главе, посвященной материалам и методам исследования, приведен дизайн исследования. Для решения поставленных задач автор использовал современный, высокоинформативный метод - атомно-эмиссионный спектральный анализ, который позволяет исследовать элементный состав желчных камней. Достаточно подробно изложены методы экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, которые для наглядности иллюстрированы фотографиями. С целью сравнимости материалов использован алгоритм гистологического исследования при экспериментах *in vivo*, использована балльная оценка выраженности альтерации клеточно-тканевых компонентов. Приведена клиническая характеристика пациентов с холедохолитиазом, которым проводилось лечение по разработанной методике.

В третьей главе собственных исследований, проанализированы результаты изучения элементного состава желчных камней методом атомно-эмиссионного спектрального анализа. Детальное изучение элементного состава желчных камней данным методом - позволило диссертанту классифицировать желчные камни по степени минерализации. По содержанию кальция в зольном остатке, определяющего устойчивость камней к разрушению, автор разделил камни на три группы: низкоминерализованные (содержание Ca^{2+} до 20 % от массы зольного остатка), средней минерализации (Ca^{2+} от 20 до 60 %) и высокоминерализованные (содержание Ca^{2+} более 60 %). Изучив минеральный состав желчных камней, и классифицировав их по степени минерализации диссертант не только дополнил существующую классификацию новыми критериями, но и показал возможность по содержанию кальция оценивать устойчивость камней к разрушению

Экспериментально проведен поиск наиболее эффективного литолитического агента. Сравнение различных литолитических препаратов методом прямого корреляционного взаимоотношения показало, что большей литолитической активностью в отношении желчных камней обладает октановая кислота по сравнению с известными ранее растворителями. С целью увеличения времени нахождения октановой кислоты в желчных путях необходимо было повысить ее вязкость. Экспериментально было определено, что оптимальная вязкость раствора была при соотношении октановой кислоты и глицерина в соотношении 1:1. В экспериментах *in vivo* доказана безопасность и эффективность предлагаемой смеси.

В четвертой главе приведены результаты ультразвуковой литотрипсии при экспериментальном холелитиазе. Для проведения эксперимента разработан волновод оригинальной конструкции, на который получен патент. На большом экспериментальном материале отработана техника проведения метода. Подобраны оптимальные технические характеристики ультразвука (частота 26500 – 26700 Гц., выходная мощность генератора 35 % от максимальной - 40–65 Вт). В условиях «живого организма» изучена и подтверждена безопасность предлагаемой методики. Показано, что при контактном воздействии ультразвуком на желчные камни через оригинальный волновод, не отмечено грубых морфологических изменений в стенке желчного пузыря и окружающих тканях. Приведенные клинические примеры проведения контактной ультразвуковой литотрипсии у больных холедохолитиазом убедительно подтверждают эффективность разработанного метода.

В заключении автор суммирует результаты проведенных исследований, которые позволяют судить об успешном достижении автором цели и задач исследования. Выводы соответствуют поставленным задачам, обоснованы и отражают результаты проведенного исследования. Автореферат написан в соответствии с существующим положением, содержание его полностью соответствует тексту и выводам диссертации.

По теме диссертационного исследования получено 2 патента на изобретение, опубликовано 34 печатных работы, 22 из них - в изданиях, рекомендованных ВАК России. В печатных работах отражены основные результаты исследования.

Текст диссертации иллюстрирован хорошего качества фотографиями операций и с гистологических препаратов, рисунками и таблицами, что позволяет объективно оценить полученные результаты исследования.

Недостатки в содержании и оформлении диссертации. В изложении работы имеются недочеты, которые касаются четкости отдельных формулировок, стиля изложения материала. Особенно это касается выводов и практических рекомендаций. Первый вывод неточен. Метод атомно-сорбционной спектроскопии позволяет определить элементный состав желчного камня, но не его прочность. Шестой вывод, первый, третий и пятый пункты практических рекомендаций, правильные по сути, но трудны для восприятия из-за стиля изложения.

- Из этических соображений целесообразно в названии диссертации указать не «экспериментальное исследование», а «клинико-экспериментальное исследование». Не переводя 10 пациентов холедохолитиазом, которых лечили методом контактной ультразвуковой литотрипсии, в разряд эксперимента.

- В исследовании не нашли отражение ответы на следующие вопросы. Следует ли учитывать при выборе литотрипсии диаметр холедоха? Одинаково безопасен ультразвук для неизменной слизистой и при ее воспалении? Хорошо известно, что холедохолитиаз, особенно при вклиненном камне, у большинства больных сопровождается холангитом.

- Следовало бы более детально описать технику проведения контактной ультразвуковой литотрипсии. Особенно введения волновода при видеолапароскопии. На странице 74 написано просто «Через прокол в передней брюшной стенке...» С помощью какого инструмента делали прокол передней брюшной стенки? Использовался ли для введения волновода троакар, если не

использовался троакар, как проводилась герметизация передней брюшной стенки после введения волновода?

Отмеченные замечания, в какой-то мере снижают положительное впечатление о рецензируемой работе, при необходимости легко устранимы и не умоляют ценность полученных научных результатов.

Заключение. Диссертация Размахнина Евгения Владимировича. «Контактные литолиз и ультразвуковая литотрипсия в лечении желчнокаменной болезни (экспериментальное исследование)» является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы - повышение эффективности лечения больных холедохолитиазом, имеющей значение в гепатобилиарной хирургии. В ней изложено научное обоснование применения разработанных методов контактного литолиза и контактного ультразвукового разрушения желчных камней в холедохе. Рецензируемая работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Доктор медицинских наук,
заслуженный врач РФ, профессор кафедры факультетской хирургии
имени профессор И.И. Неймарка с курсом хирургии ФПК и ППС
ГБОУ ВПО «Алтайский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
27.11.2015 г.

тел. Общий отдел: +7(3852) 366-091

E-mail: rector@agmu.ru

Адрес: 656038, Российская Федерация, Алтайский край, г. Барнаул,
проспект Ленина, д. 40.

Подпись д.м.н., проф. Г.Г. Устинова, заверено
начальник отдела кадров ГБОУ ВПО
«Алтайский государственный
медицинский университет» МЗ РФ

Г.Г. Устинов



Т.И. Якименко