

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора, доктора медицинских наук, член-корреспондента РАЕН, Заслуженного врача Российской Федерации и Республики Татарстан, заведующего кафедрой неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Центра медицины и фармации Высшей школы медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанского (Приволжского) федерального университета» Анисимова Андрея Юрьевича на диссертационную работу Бобылёвой Яны Сергеевны на тему «Современные подходы к эндоскопическому гемостазу при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 - хирургия.

Актуальность темы

В сентябре 1877 года в Санкт-Петербургской Императорской медико-хирургической академии молодой русский врач Николай Владимирович Экк положил начало эре эффективного хирургического лечения больных портальной гипертензией. Однако и сегодня, спустя 146 лет после экспериментального формирования фистулы Экка, летальность от варикозного кровотечения, несмотря на достижения последних лет, составляет порядка 10-20% в течение 6 недель, в зависимости от степени нарушения функции печени.

Современные рекомендации по лечению варикозного кровотечения заключаются в сочетании стабилизации гемодинамики с тщательным замещением внутрисосудистого объема, антибиотикопрофилактики, вазоактивных препаратов, таких как терлипрессин, соматостатин или их аналоги, и эндоскопического лечения, предпочтительно эндоскопического лигирования. Однако, не смотря на применение современных «золотых стандартов» фармакологической и эндоскопической терапии, у 15-20% пациентов либо первичное массивное кровотечение исключает возможность эндоскопического лигирования, либо не удается остановить кровотечение, либо в течение ближайших пяти суток наступает его рецидив. Летальность у таких пациентов достигает 30-50%. Если выше представленная терапия первой линии не дает результатов при профузном кровотечении и не стабильной гемодинамике, в Российской Федерации компрессионный гемостаз обычно выполняют баллонной тампонадой зондом - obturatorом Sengstaken – Blakemore, который эффективен в борьбе с кровотечением, по крайней мере, временно, более чем у 80% пациентов. В то же время, в соответствии с рекомендациями международных консенсусов BAVENO YI (2015) и BAVENO YII (2021), баллонную тампонаду зондом - obturatorом Sengstaken – Blakemore следует использовать только в качестве временного «моста» для борьбы с массивным

кровотечением, предпочтительно в отделениях реанимации с постоянным мониторингом состояния пациента и возможной интубацией трахеи, не более 12 - 24 часов, в течение которых должно быть принято решение о выборе метода окончательной терапии: хирургического шунтирования, TIPS или трансплантации печени. Дело в том, что баллонная тампонада связана с высоким риском развития серьезных осложнений, особенно в случаях длительного, более 24 часов, нахождения зонда-обтуратора, либо при его установке не подготовленным персоналом.

Исследования последних лет, и это так же зафиксировано в рекомендациях международного консенсуса BAVENO VII (2021), свидетельствуют о том, что при рефрактерном варикозном пищеводном кровотечении средством гемостаза столь же эффективным и более безопасным, чем баллонная тампонада, могут быть пищеводные саморасширяющиеся нитиноловые стенты. Однако эта позиция в лечебной программе варикозного кровотечения остается до конца не решенной.

Таким образом, сегодня абсолютно ясно, что больного с варикозным кровотечением нельзя лечить шаблонно. Однако приведенный в отдельных работах алгоритм лечебных действий дискуссионен прежде всего в аспекте очередности и объеме гемостатических пособий.

Не случайно в последнее время мы являемся свидетелями пристального интереса к данной проблеме со стороны исследователей и практикующих врачей. Об этом говорят публикации на страницах журнала «Анналы хирургической гепатологии»; материалы XII Конференции хирургов - гепатологов России и стран СНГ (Ташкент, 2005); XVII Международного Конгресса хирургов - гепатологов стран СНГ (Уфа, 2010); XIX Международного конгресса «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» (Иркутск, 2012); XXII Международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Ташкент, 2015); XII, XIII, XIV, XV съездов хирургов России. В решениях этих форумов проблемы выбора оптимальных режимов первичного компрессионного гемостаза при варикозном пищеводном кровотечении, рефрактерном к медикаментозному и эндоскопическому лечению и оценки их эффективности, отнесены к вопросам, требующим дальнейшего изучения в доказательных многоцентровых исследованиях. Решение этих проблем составляет актуальную задачу клинической хирургии.

Исходя из вышеобозначенных позиций, появление комплексного исследования, направленного на глубокую научную проработку вопросов оценки эффективности различных методов первичного компрессионного и эндоскопического гемостаза у пациентов с портальной гипертензией, осложненной кровотечением из варикозных вен пищевода, нам представляется как нельзя более своевременным и необходимым. Все сказанное объясняет

высокую актуальность выбранной автором темы, как в теоретическом, так и в практическом аспектах, и предопределяет большой интерес к диссертации со стороны клиницистов, в частности хирургов и эндоскопистов.

Научная новизна

Диссертант обладает результатами клинического анализа 125 больных с продолжающимся кровотечением из варикозных вен пищевода, соответствовавших критериям включения, позволившими обосновать основные научные положения исследования. Все больные были соискателем разделены на три относительно репрезентативные группы в соответствии с используемой методикой первичного гемостаза: зондом-обтуратором (n=71); саморасширяющимся стентом (n=27) и эндоскопическим лигированием (n=27).

В диссертации Я.С. Бобылевой привлекают несколько принципиально важных позиций, убедительно заявленных автором.

Прежде всего, на наш взгляд, представляется абсолютно обоснованным проведение диссертантом сравнительной оценки эффективности применения различных методов первичного гемостаза при продолжающемся кровотечении из варикозных вен пищевода: зонда-обтуратора, саморасширяющегося нитинолового стента и эндоскопического лигирования. Оставим на совести соискателя его, с нашей точки зрения, достаточно спорное утверждение о том, что это было выполнено «впервые в нашей стране». Как бы то ни было, автором были изучены выполнимость, гемостатический эффект, летальность, отдаленные результаты и экономическая эффективность методов.

Второе принципиально привлекательное положение диссертации Я.С. Бобылевой заключается в том, что ею были рассмотрены осложнения, типичные для каждой из методик, проанализирована связь их возникновения, в зависимости от показаний к применению методов, предложены мероприятия профилактики и лечения.

Третья привлекательная сторона диссертации Я.С. Бобылевой нам представляется в проведении диссертантом путем математического моделирования расчета давления, которое оказывают саморасширяющийся стент и зонд Sengstaken – Blakemore на ткани пищевода. Выявлена связь технологических характеристик нитинолового саморасширяющегося стента и осложнений его использования.

Далее соискателем на основании выявления связи технологических характеристик нитинолового саморасширяющегося стента и осложнений его использования определено и оптимизировано место стента в комплексной лечебной программе больных с

кровотечениями из варикозных вен пищевода. Хотя и по этой позиции оппонент так же поспорил бы с автором по поводу того, что это было сделано впервые.

И наконец, проведенный диссертантом анализ результатов исследования позволил сформулировать алгоритм лечения кровотечений из варикозных вен с учетом современных эндоскопических технологий.

Полученные соискателем результаты и выводы достоверны. Это обусловлено, во - первых, тем, что в работе применено помимо традиционных общеклинических и лабораторных методов обследования удачное сочетание современных, объективных и высокоинформативных инструментальных методов контроля за гомеостазом (ультразвуковые и эндоскопические), специальных методов исследования экономической эффективности используемых методик и расчёта давления в математической модели с помощью online калькуляторов.

Во - вторых, достаточным по объему (125 больных с продолжающимся кровотечением из варикозных вен пищевода, которым были выполнены различные методы первичного гемостаза) материалом исследования.

В - третьих, использованием для обработки полученных результатов адекватных методов математической статистики на основе параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (тесты Манна-Уитни, Краскела-Уоллеса, критерий- χ^2 , W тест Shapiro-Wilk и тест Колмогорова-Смирнова) критериев.

Практическая ценность

Несомненным достоинством рецензируемой работы в практическом аспекте является достижение стойкого гемостатического эффекта по изучаемым группам в 84,5%, 84,0%, 87,5% и полной или частичной эрадикации варикозных вен в отдаленном периоде эндоскопического лигирования в 85,0% в результате внедрения разработанных автором стандартов и индивидуального подхода к выбору оптимального варианта первичного гемостаза.

Кроме того, для практической хирургии диссертант разработал и апробировал в клинической практике способ фиксации саморасширяющегося нитинолового стента, предотвращающий его миграцию и потерю тампонирующей функции, не требующий специальных навыков и доступный для большинства эндоскопистов.

По материалам диссертационного исследования опубликованы 2 печатные работы в рекомендованных ВАК РФ журналах и 3 тезиса научных докладов.

Основные положения диссертации доложены на Пленуме правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Москва, 2022) и на Международной согласительной конференции по портальной гипертензии Baveno VII (Baveno, Italy, 2021).

Оценка содержания работы

Диссертация Я.С. Бобылевой построена по традиционному плану и состоит из оглавления, списка сокращений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, выполненных на клиническом материале. Завершают работу выводы, практические рекомендации, список основной использованной литературы, насчитывающий 32 отечественных и 96 зарубежных источников и приложения.

Во *введении* убедительно обоснована актуальность выполнения сравнительной оценки эффективности различных эндоскопических методов первичного гемостаза у пациентов с портальной гипертензией, осложненной кровотечением из варикозных вен пищевода, для выбора оптимальной лечебной тактики.

Для достижения конкретной, четко сформулированной цели соискателем логично выбран конкретный алгоритм действий, отраженный в четырех последовательно вытекающих друг из друга задачах: оценить эффективность различных методов первичного гемостаза у пациентов с портальной гипертензией и кровотечением из варикозных вен пищевода; провести анализ осложнений, возникающих при применении предложенных методов первичного гемостаза и разработать методы их профилактики и лечения; изучить ближайшие и отдаленные результаты различных методов первичного гемостаза у пациентов с кровотечением из варикозных вен пищевода; обосновать выбор метода первичного гемостаза у больных с кровотечением из варикозных вен пищевода и разработать алгоритм лечения с учетом возможностей эндоскопических технологий.

Первая глава традиционно посвящена *обзору литературы*, в котором автор, имея перед собой конкретную задачу ознакомить читателя с современным состоянием проблемы первичного гемостаза при кровотечениях из варикозных вен пищевода у больных с портальной гипертензией, все таки не избежал очевидной опасности попытаться объять необъятное и «утонуть в море» материала по данной проблеме. С нашей точки зрения, часть разделов литературного обзора, не имеющих непосредственного отношения к собственным исследованиям, можно было бы вполне безболезненно удалить из текста диссертации. Прежде всего, это «Определение и патогенез синдрома портальной гипертензии», «Патогенез варикозного расширения вен и кровотечения из варикозных вен». Далее –

«Классификация варикозно расширенных вен и оценка риска развития кровотечения», «Критерии оценки тяжести течения цирроза печени». И наконец – «Хирургическое лечение».

Как бы то ни было, справедливости ради следует сказать, что обзор литературы написан хорошим литературным языком и с интересом читается. В целом обзор литературы производит благоприятное впечатление, так как, во-первых, он обосновывает выбор цели и задач, которые поставила перед собой диссертант Я.С. Бобылева, а, во-вторых, свидетельствует о достаточной теоретической подготовке соискателя.

Вторая глава содержит подробный анализ больных, которые находились под наблюдением автора в лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского на базе ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения Москвы, методов обследования пациентов, методик первичного гемостаза путем установки зонда-обтуратора Sengstaken – Blakemore; установки, фиксации для профилактики миграции и потери тампонирующей функции и удаления саморасширяющегося нитинового стента; выполнения эндоскопического лигирования и методов статистической обработки полученных цифровых данных. По прочтении главы становится ясным, что диссертант располагает вполне достаточным для обоснования выводов фактическим материалом, изученным с помощью современных методов контроля.

В **главе 3** соискатель изучил эффективность применения зонда-обтуратора Sengstaken – Blakemore, саморасширяющегося нитинолового стента и эндоскопического лигирования варикозных вен пищевода у больных циррозом печени, осложненным портальной гипертензией, в аспекте остановки и профилактики первичных и повторных кровотечений.

Как следует из материалов, приведенных в **третьей главе**, выполнимость процедуры компрессионного гемостаза зондом-обтуратором Sengstaken – Blakemore составила 100%, непосредственный гемостатический эффект - 100%, стойкий гемостатический эффект - 84,5%, летальность - 31,0%, осложнения - 16,9%, расчетное давление на стенку пищевода - 55 кПа, средняя стоимость лечения - 81799,08±81653,38 рублей.

Выполнимость процедуры компрессионного гемостаза саморасширяющимся нитиноловым стентом составила 92,6%, непосредственный гемостатический эффект - 100%, стойкий гемостатический эффект - 84,0%, летальность - 28,0%, осложнения – 40,0%, расчетное давление на стенку пищевода - 85 кПа, медиана времени нахождения стента в пищеводе - 6 суток, средняя стоимость лечения - 185124,0±76727,9 рублей. Следует отметить, что среди осложнений имела место перфорация пищевода после установки стента при рецидиве кровотечения после предшествующего эндоскопического лигирования лавсановыми нитями Olympus. Кроме того - формирование на отдаленных сроках фиброзного кольца со стенозированием просвета, потребовавшее бужирования пищевода.

Выполнимость процедуры эндоскопического лигирования составила 88,9%, непосредственный гемостатический эффект - 100%, стойкий гемостатический эффект - 87,5%, летальность - 16,7%, осложнения - 12,5%, средняя стоимость проведенного лечения - 120904,2±70268,28 рублей

В классическом варианте диссертационное исследование вполне логично завершается «*обсуждением полученных результатов*» или «*заключением*». В работе Я.С. Бобылевой нет такого специально выделенного раздела. Однако, по мнению оппонента, по своей сути *глава 4* выполняет именно эту функцию, ибо в ней автор, резюмируя основные положения проделанной работы, представил результаты сравнительного анализа эффективности применения вышеперечисленных методов первичного гемостаза у больных с продолжающимся кровотечением из варикозных вен пищевода.

Подводя итоги *четвертой главы*, следует признать, что проведенная работа позволила оценить эффективность и другие важные аспекты применения методов первичного гемостаза при кровотечении из варикозных вен пищевода в различных клинических ситуациях и сформулировать алгоритм их использования с учетом современных эндоскопических технологий. При этом принципиальное значение, с нашей точки зрения, имеют две позиции. Первая: принимая во внимание, что полученные диссертантом ближайшие результаты использования зонда-обтуратора, саморасширяющегося стента и эндоскопического лигирования сопоставимы между собой и не имеют статистически значимой разницы, противопоставлять эти методы не имеет смысла. Каждый из них имеет свою нишу в комплексной лечебной программе пищеводного кровотечения. Вторая: компрессионный гемостаз саморасширяющимся нитиноловым стентом в качестве «моста» до выбора окончательного метода терапии, по сравнению с тампонадой зондом - обтуратором Sengstaken – Blakemore, является перспективным альтернативным методом лечения первой линии у пациентов с рефрактерным пищеводным кровотечением в тех случаях, когда возможности эндоскопических манипуляций исчерпаны.

Текст всех глав диссертации отражает высокую эрудицию диссертанта по важнейшим вопросам рассматриваемой проблемы.

Все поставленные перед собой задачи соискатель решил в полном объеме.

Выводы работы конкретны, обоснованны, соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из анализа результатов проведенного исследования.

Практические рекомендации автора по использованию разработанных оптимальных подходов к выбору методов механического гемостаза обоснованны, логически вытекают из выводов, носят прикладной характер, заслуживают внимания клиницистов и могут быть

использованы в учреждениях здравоохранения, занимающихся хирургическим лечением больных портальной гипертензией различного генеза.

Автореферат и публикации адекватно отражают все основные положения диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по существу представленных в диссертационном исследовании материалов клинических и специальных исследований нет. Однако по ходу изучения диссертации у оппонента возникли некоторые вопросы:

1. На странице 105 диссертант приводит достаточно умозрительное утверждение о том, что формирование фиброзного кольца в месте проксимального конца саморасширяющегося стента является специфическим осложнением метода и обусловлено феноменом «собачьей кости». Не могли бы Вы озвучить конкретный фактологический материал, из Вашего собственного клинического опыта или из литературных источников, подтверждающий этот тезис?

2. По мнению соискателя, возникновение осложнений, в частности перфорации пищевода в группе саморасширяющегося стента связано непосредственно с методикой, что делает актуальным вопрос безопасности стентирования пищевода. В то же время, насколько нам удалось понять из текста диссертации, перфорация пищевода возникла после установки стента при рецидиве кровотечения после предшествующего эндоскопического лигирования лавсановыми нитями Olympus. Причем, судя по тексту диссертации, четко связать развитие перфорации с воздействием стента или с лигированием не представляется возможным. В связи с этим, не кажется ли Вам что достаточно высокое число осложнений, а именно 40%, обусловлено малым количеством наблюдений? И соответственно это диктует необходимость проведения дальнейших рандомизированных контролируемых исследований для подтверждения безопасности и эффективности саморасширяющихся нитиноловых стентов.


Заключение

Диссертация Бобылевой Яны Сергеевны «Современные подходы к эндоскопическому гемостазу при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода у больных с портальной гипертензией», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Жигаловой Светланы Борисовны, по своей актуальности, новизне, практической значимости, обоснованности положений и выводов, современному научно - методическому уровню проведенного исследования и соответствию материалов специальности 3.1.9 - «Хирургия», является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задачи улучшения результатов лечения больных портальной гипертензией, осложненной

кровотечением из варикозных вен пищевода, имеющей существенное значение для клинической хирургии, что соответствует критериям, изложенным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Несомненно, автор Бобылева Яна Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 - «Хирургия».

Заведующий кафедрой неотложной медицинской помощи
и симуляционной медицины
Центра медицины и фармации Высшей школы медицины
Института фундаментальной медицины и биологии
ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет,
Заслуженный врач Российской Федерации и Республики Татарстан,
доктор медицинских наук, профессор, член-корр РАЕН



А.Ю. Анисимов

14.11.2023

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18

тел.:(843) 2367892, факс (843) 2337814, email: medbiol@kpfu.ru,

aanisimovbsmp@yandex.ru

