

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук**

**Гогия Бадри Шотаевича на диссертацию**

**Пономаревой Юлии Вячеславовны на тему: «Оперативное лечение  
вентральных грыж с позиции морфологии регенеративных процессов»,  
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских  
наук по специальностям: 14.01.17 – хирургия;  
14.03.02 – патологическая анатомия.**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Оперативные вмешательства с целью устранения послеоперационных вентральных грыж составляют около 10% от всех хирургических операций в стационаре. С целью уменьшения количества рецидивов вентральных грыж за последние 10 - 15 лет была разработана концепция «ненатяжной» герниопластики с использованием сетчатых имплантатов из синтетических полимеров.

Дегенеративные процессы в брюшной стенке приводят к замещению мышечно-апоневротического слоя рубцовой тканью, обладающей меньшей механической прочностью, поэтому использование для пластики этой заведомо дефектной ткани, особенно с натяжением без применения эндопротезов, недопустимо. Однако даже современные сетчатые имплантаты не всегда обеспечивают безрецидивный результат лечения и полное восстановление функциональной активности мышц брюшного пресса. По данным ряда зарубежных хирургов, в отдаленные сроки частота рецидивов при различных хирургических методах пластики остается высокой - от 20% до 60%. Широкое применение при грыжесечениях аллопротезирования брюшной стенки породило целый арсенал осложнений: кишечные свищи, чувство инородного тела, серомы и другие, которые хорошо известны специалистам, но их патогенетические и патоморфологические аспекты остаются неизученными.

В связи с этим, в настоящее время не существует консенсуса относительно оптимального метода лечения вентральных грыж и выбора эндопротеза для этих целей, а дальнейшее изучение этой проблемы с применением только клинических методов является недостаточным.

Таким образом, автором сформулирована значимая и актуальная на сегодняшний день проблема, получившая решение в комплексном исследовании с применением клинических, передовых патоморфологических методов и экспериментальном моделировании.

### **СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ**

При выполнении диссертации автором была разработана и применена предварительно разработанная методология исследования, представленная комплексом методов, позволивших установить клиничко-экспериментальные и клиничко-морфологические взаимосвязи. В исследование было включено 1483 пациента с послеоперационными вентральными, послеоперационными рецидивными вентральными, а также паховыми и рецидивными паховыми грыжами, из которых у 283 были получены биоптаты для патоморфологического анализа. Для достоверной оценки клиничского и патоморфологического материала пациенты и биопсийный материал были разделены на группы на основании общепризнанных классификаций, с применением критериев включения, исключения и оценки конечных результатов. В ходе анализа в группах исследования были использованы адекватные статистические методы.

Особо сложной, а в некоторой степени инновационной, представляется методология экспериментального раздела работы, состоящего из 8-ми серий экспериментов. Экспериментальный раздел позволил изучить не отдельные свойства эндопротезов, а выстроить логичную патогенетически обоснованную систему, объясняющую стадии взаимодействия

имплантируемых материалов с окружающими тканями, причины осложнений в зависимости от химических и физических свойств материалов и применяемой техники имплантации на фоне имеющихся дистрофических и воспалительных изменений в тканях брюшной стенки при вентральных грыжах, которые также были исследованы автором.

Таким образом, достоверность основных положений и выводов в диссертации, обеспечивается достаточностью и достоверностью научных данных: научной постановкой задач, адекватным выбором материалов и методов исследования, методами статистической обработки.

По теме диссертации автором опубликовано 18 статей в ВАК-рецензируемых журналах, получено 5 патентов РФ на изобретения. Результаты работы доложены на научно-практических конференциях различного уровня.

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора, которая заключалась в изучении актуальности проблемы по данным литературы, постановки цели и задач, разработки дизайна исследования, сборе клинического, патоморфологического материалов, его анализе, разработке экспериментальных моделей с интерпретацией полученных результатов.

Все это позволяет расценивать работу как законченную научно-квалификационную, соответствующую заявленным специальностям.

### **ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ**

В диссертационной работе Пономаревой Ю.В. подтверждено, что применение классических методов герниопластики, заключающихся в сшивании грыжевых ворот и подшивании эндопротеза в различных положениях относительно слоев передней брюшной стенки, позволяет достоверно снижать риски раневых, системных осложнений и рецидивов по сравнению с аутопластическими. По данным литературы процент рецидивов

остаётся неприемлемо высоким. С целью уменьшения числа неудовлетворительных результатов лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами, особенно в отдаленные сроки, автором предложены новые подходы к оперативному лечению, основой для которых послужили результаты проведенного патоморфологического анализа биоптатов и экспериментальное моделирование грыжи на животных.

Патоморфологическое исследование тканей передней брюшной стенки позволило выявить у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами атрофию мышечных волокон, вакуатное замещение их жировой и грануляционной тканями и продуктивное воспаление, как в мышцах, так и вокруг имплантируемого эндопротеза. Данные изменения в тканях автор отождествляет с понятием «несостоятельности», широко используемым в хирургии.

Патогенетически обоснованными способами лечения вентральных грыж следует считать способы, направленные не только на устранение грыжи, но и на реконструкцию передней брюшной стенки. При этом отсутствие натяжения в несостоятельных тканях в ходе подшивания протеза является субъективным, а поэтому недостаточным для достижения удовлетворительных результатов. Патоморфологическое исследование биоптатов у пациентов с рецидивными послеоперационными вентральными грыжами и экспериментальное моделирование натяжения в сшиваемых тканях с имплантацией различных по свойствам протезов, позволило установить, что именно этот фактор способствует прогрессии дистрофических и воспалительных процессов в тканях передней брюшной стенки, что сдерживает интеграцию имплантируемого материала в окружающие ткани.

Предложены варианты реконструкции передней брюшной стенки при срединных послеоперационных вентральных грыжах, которые согласно классификации способов оперативного лечения следует отнести к передней сепарационной пластике. Предложенные технические приемы позволяют

устранить грыжу независимо от ее локализации и размера грыжевых ворот и выполнить реконструкцию передней брюшной стенки, достоверно снизив риски всех видов осложнений по сравнению с классическими протезирующими способами герниопластики.

Следующие за полученными результатами практические рекомендации для лечения пациентов с послеоперационными вентральными грыжами, которые по мнению автора сводятся к исключению этапа сшивания грыжевых ворот без предварительного выполнения оперативных приемов, направленных на увеличение периметра брюшной стенки, как минимум на ширину грыжевых ворот, а при значительной атрофии прямых мышц - необходимостью применения двух эндопротезов, являются достаточно обоснованными и подтверждаются данными экспериментального исследования.

Данные литературы свидетельствуют о несколько более высоком проценте таких осложнений, как серомы, в случае выполнения открытой герниопластики с размещением протеза onlay. Автором обосновывается «безопасность» предлагаемых способов лечения послеоперационных вентральных грыж на основании результатов патоморфологического исследования этого осложнения и выявления его потенциального предиктора – CCL 2 – фактора хемотаксиса моноцитов. Полученные результаты объясняют необходимость иссечения глубоких слоев подкожно-жировой клетчатки вместе с поверхностной фасцией.

Установлена клиническая значимость продуктивного воспаления при лечении пациентов с рассмотренными видами вентральных грыж. Его наличие обуславливает не только несостоятельность тканей передней брюшной стенки, но и феномен оксидации волокон полипропиленовых протезов, что объясняет причины рецидивов в отдаленные сроки.

Получены новые данные, объясняющие патогенез образования свищей при имплантации некоторых протезов, заключающиеся в особенностях конформационных изменений адсорбирующихся на их поверхность белков и

следующей за этим процессом невозможность адгезии клеток, что инициирует их апоптоз, образование детрита, являющегося отделяемым свища наряду с последующим присоединением бактериальной флоры. С этих позиций обоснованным следует признать отказ от эндопротезов с выраженными антиадгезивными свойствами, такие как полиэтилентерефталат и политетрафторэтилен.

Несмотря на имеющийся золотой стандарт оперативного лечения паховых грыж – способ Лихтенштейна, автором обоснована клиническая эффективность вариантов пластики пахового канала комбинированным способом, который позволяет устранить грыжу, выполнить пластику задней стенки пахового канала и разграничить элементы семенного канатика от эндопротеза. Способ предусматривает возможность выполнения герниопластики при паховой грыжи в сочетании с реконструкцией паховой связки. Необходимость разграничения протеза от элементов семенного канатика и реконструкции паховой связки обоснована данными патоморфологического исследования, подтверждающего наличие продуктивного воспаления в боковых мышцах и явления дезорганизации соединительной ткани в паховой связке, вызывающие ее атрофию, особенно при больших косых и рецидивных паховых грыжах. Это делает невозможным адекватную фиксацию эндопротеза к ней, что подтверждается данными проведенного клинического исследования.

Новизна предлагаемых решений оперативного лечения пациентов с вентральными грыжами подтверждена 4 патентами РФ на изобретения.

## **ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Теоретическая значимость проведенного исследования заключается во всестороннем изучении проблемы и реализации инновационных подходов к лечению пациентов с вентральными грыжами. Так, верифицированный автором патоморфологический субстрат несостоятельности тканей не только

в зоне имплантации эндопротеза у пациентов с вентральными грыжами, но и в отдаленных от него участках, позволяет в эксперименте объективно оценивать способ операции с точки зрения возникающего после ее выполнения натяжения в тканях передней брюшной стенки, что следует включать в доклинический этап разработки и определения показаний к новым операциям в клинической практике.

С учетом полученных патоморфологических данных об изменениях в тканях передней брюшной стенки была усовершенствована хирургическая тактика, использование которой направлено на снижение рисков развития ранних и поздних осложнений при первичных вмешательствах по поводу вентральной грыжи и при рецидивах заболевания. Наряду с этим предложены новые способы операции, которые согласно классификации способов пластики Европейского общества герниологов, следует отнести к передней сепарационной ненатяжной пластике срединных послеоперационных вентральных грыж и их рецидивов.

Автором заложены теоретические патогенетические основы персонализированного выбора эндопротеза для герниопластики.

Предложена методология комплексной оценки эндопротезирующих материалов для герниопластики, что позволяет на этапе создания исследовать их биосовместимость, а на этапе клинического применения прогнозировать и интерпретировать патогенез раневых осложнений, связанных с особенностями техники имплантации эндопротеза.

## **КОНКРЕТНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИИ**

Результаты и выводы диссертации Ю.В. Пономаревой могут быть использованы, прежде всего в хирургической практике при лечении больных с грыжами. Так, сшивание грыжевых ворот в сочетании с эндопротезированием, которое с одной стороны, позволяет выполнить реконструкцию передней брюшной стенки, компенсировать функцию ее

мышц, в отдаленные сроки приводит к значимому числу неудовлетворительных результатов. Автор это связывает с действием локального натяжения на уровне сшиваемых тканей, при этом высокочувствительные и специфичные достоверно подтверждающие его клинические тесты носят спорный характер и неоднозначно интерпретируются за счет широких компенсаторно-приспособительных возможностей передней брюшной стенки даже у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

По мнению автора, грыжевые ворота могут быть сшиты только при условии, что в ходе оперативного вмешательства выполнены приемы, направленные на увеличение периметра брюшной стенки как минимум на ширину грыжевых ворот. По сути этот постулат предопределяет применение только сепарационных пластик при лечении больных с вентральными грыжами. При этом автор не высказывает четкой позиции относительно места имплантации эндопротеза относительно слоев передней брюшной стенки, которая имеет уже второстепенное значение при достаточно удовлетворительной биосовместимости материала.

У пациентов с паховыми и рецидивными паховыми грыжами автор рекомендует разделять зоны эндопротеза и тканей семенного канатика местными тканями, приводя обоснование недостатка способа Лихтенштейна в ходе патоморфологической оценки случаев рецидивных грыж. При наличии признаков атрофии паховой связки у больных с паховой грыжей и ее разволокнении у пациентов с рецидивом паховой грыжи, эндопротезирующую пластику пахового канала автор рекомендует дополнять реконструкцией паховой связки.

Техническим решением профилактики сером является иссечение глубоких слоев подкожно-жировой клетчатки вместе с поверхностной фасцией, что следует из особенностей кровоснабжения ее слоев. Техническим решением профилактики свищей является отказ от группы



материалов с выраженными антиадгезивными для клеток свойствами их поверхности.

Значимым результатом и выводом, лежащим не только в теоретической плоскости, но имеющим важное практическое значение – является обоснование патогенеза оксидации полипропиленовых материалов, что делает необходимым поиск новых синтетических материалов, лишенных этого недостатка. В любом случае разработка новых материалов тесно сопряжена с методологической базой, позволяющей комплексно оценивать их свойства, что и было предложено автором в ходе выполнения диссертационного исследования.

### **ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация Ю.В. Пономаревой построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, трех глав результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также раздела перспектив дальнейшей разработки темы.

Во введении кратко и лаконично изложена актуальность проблемы, предопределяющей два направления в исследовании – с одной стороны, решение актуальных вопросов хирургии, с другой – решение актуальных вопросов патологической анатомии. Согласно сформулированным цели и задачам, методы патологической анатомии являются базовыми для решения проблемы лечения больных с вентральными грыжами.

В обзоре литературы, опирающегося в большей степени на результаты исследований зарубежных авторов, освещаются проблемы этиопатогенеза вентральных грыж, современные аспекты их лечения в зависимости от вида вентральной грыжи. Значимая доля обзора литературы посвящена проблемам исследования биосовместимости эндопротезирующих материалов, прежде всего через призму взаимодействия с ними различных популяций клеток. Здесь подробно описаны молекулярные механизмы, лежащие в основе

взаимодействия материалов и клеток, что отвечает современным научным тенденциям регенеративной медицины.

Во второй главе «Материалы и методы» дана общая характеристика исследования, выделены основные его разделы: клинический, патоморфологический, экспериментальный. Для каждого из разделов имеется свой дизайн исследования. Автором проведено разделение предметов и объектов исследования на группы и подгруппы. Следует отметить, ввиду большого объема анализируемого материала, выделено большое число всевозможных групп и подгрупп, что затрудняет восприятие материала. Подробно описана методология исследования, которая включает стандартные клинические и инструментальные методы, морфологические, морфометрические, биохимические, иммунологические и т.д. Глава завершается описанием статистических методов исследования, где указаны критерии выбора параметрических и непараметрических статистических показателей, уровень значимости, технические возможности при выполнении вычислений.

Третья и четвертая главы – результаты собственных исследований. В главах излагаются клинические результаты лечения пациентов с грыжами в зависимости от вида грыжи. Общей схемой описания результатов является – распределение в группах и подгруппах согласно заявленным критериям, оценка сопоставимости, результаты расчета по критериям доказательной медицины. После изложения клинического материала следует анализ патоморфологического анализа, позволяющий объяснить те или иные полученные результаты лечения больных с вентральными грыжами в клинике. В целом материал изложен автором кратко, большая часть данных структурирована и сведена в таблицы. Завершает каждый раздел в главах резюме, позволяющее увидеть ключевые результаты, на основе которых в дальнейшем были сформированы выводы.

В пятой главе представлены результаты экспериментальных методов исследования, представляющих собой хирургическое моделирование

патологических процессов при вентральных грыжах и их морфологическую интерпретацию, позволяющую провести клинико-морфологические параллели. Данная глава построена исходя из известных стадий патогенеза взаимодействия эндопротеза с тканями при его имплантации, которые автор подробно рассмотрел в обзоре литературы. Сложность восприятия изложенного материала заключается в большом числе серий экспериментов, большом числе сформированных групп и подгрупп, которые оцениваются в динамике методами однофакторного дисперсионного анализа и широким перечнем методов, требующих несомненно хорошего оснащения и теоретической базы для их реализации. С другой стороны, такой системный подход обеспечил высокий уровень этого раздела исследования, его полноту и значимость полученных результатов.

Глава «Заключение» построена по принципу краткого изложения материалов и методов исследования, полученных результатов, после чего по каждому результату противопоставлены данные современной литературы. Что касается исследования биосовместимости материалов, то это, прежде всего данные зарубежных авторов, лишней раз указывающие на недостаточность исследований по этому направлению в России.

Сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации логично вытекают из сформулированных выводов.

Наряду с этим в диссертации имеются определенные неточности и стилистические ошибки, опечатки. Принципиальных замечаний к выполнению и изложению материала нет.

При знакомстве с диссертацией возник вопрос, требующий пояснений автора: «У всех ли пациентов с послеоперационными вентральными грыжами, является необходимым увеличение периметра передней брюшной стенки при выполнении протезирующей пластики?»

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Пономаревой Юлии Вячеславовны «Оперативное лечение вентральных грыж с позиции морфологии регенеративных процессов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема лечения больных с вентральными грыжами, изложены новые научно обоснованные решения оценки биосовместимости эндопротезов для герниопластики, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны.

Актуальность проблемы, объем проведенного исследования, новизна полученных результатов, практическая значимость работы соответствуют требованиям п. 9 Положения о присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 года № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Заведующий отделением герниологии  
и пластической хирургии  
ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского»  
Минздрава России,  
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27,  
тел.: +7 915 082 01 33,  
e-mail: gogia@ixv.ru,  
доктор медицинских наук (14.01.17 –хирургия)

« 25 МАЙ 2018 » 2018г.

Гогия Бадри Шотаевич

Подпись д.м.н. Б.Ш. Гогия заверяю:  
Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ хирургии  
им. А.В. Вишневского»  
Минздрава России,  
д.м.н.



Чернова Татьяна Глебовна