

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего кафедры эндоскопии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, профессора **Коржевой Ирины Юрьевны** на диссертационную работу Бордикова Максима Владиславовича на тему: «Профилактика кровотечений в раннем послеоперационном периоде после внутриспросветных резецирующих вмешательств на желудке», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. - Хирургия (медицинские науки).

### **Актуальность темы диссертации.**

Проблема диагностики и лечения больных с эпителиальными и субэпителиальными новообразованиями верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) с каждым годом привлекает все большее внимание как хирургов, онкологов, так и врачей-эндоскопистов. Причиной этого являются неутешительные результаты лечения пациентов с поздними стадиями рака ВОПТ, рост абсолютного числа больных с предопухолевой патологией, а также появление в нашей стране и за рубежом новых малоинвазивных диагностических и лечебных методик, требующих всесторонней оценки специалистов (Поддубная И.В., 2009; Савельев В.С., 2009; Чиссов В.И., 2010; Кригер А.Г., 2014; Gotoda T., 2007; Inoue H., 2012).

Согласно современным представлениям об онкогенезе большая часть доброкачественных неопластических изменений слизистой оболочки пищеварительного тракта имеет высокий риск злокачественной трансформации, также и некоторые субэпителиальные опухоли могут иметь высокий индекс злокачественности (Медведев М.Н., 2008; Савельев В.С., 2009). Поэтому одним из главных условий улучшения результатов лечения данной категории больных является раннее выявление пациентов с поверхностными эпителиальными (в том числе ранним раком) опухолями

пищеварительного тракта (Черноусов А.Ф., 2002; Стилиди И.С., 2008) и своевременная диагностика субэпителиальных новообразований.

Одним из основных методов диагностики указанной патологии является эндоскопическое исследование в комбинации с уточняющими методиками (хромоскопия, увеличивающая эндоскопия (ZOOM), эндоскопия в узком спектре света (NBI), аутофлуоресцентная эндоскопия, конфокальная эндомикроскопия), значительно повышающими результативность традиционной эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) (Dinis-Ribeiro M., 2003; Yoshida T., 2004; Shaw D., 2005; Tan Y.K., 2006; Areia M., 2008; Bansal A., 2008).

Современным важнейшим элементом комплексной диагностики новообразований ВОПТ является эндоскопическая ультрасонография (ЭУС), позволяющая не только подтвердить наличие новообразования и дать его подробную характеристику, но и с высокой вероятностью определить природу опухоли и глубину её расположения в стенке (Малихова О.А., 2005; Степанов С.О., 2009; Нечипай А.М., 2013; Курушкина Н.А., 2014; Habermann C.R., 2004; Kwon R.S., 2005; Guiyong Peng, 2009).

В последние годы в нашей стране отмечается рост числа и внутрисветных эндоскопических резецирующих вмешательств (ВЭРВ) у данной категории больных (Старков Ю.Г., 2010; Федоров Е.Д., 2011; Шаповальянц С.Г., 2012), хотя о малотравматичности, эффективности и радикальности подобных вмешательств свидетельствуют более ранние работы иностранных коллег (Rosch T., 2005; Gotoda T., 2006; Nichimura J., 2007; Li V.K.M., 2008; Inoue H., 2012). Малотравматичность, низкий уровень осложнений и летальности, хороший косметический эффект, а также высокое качество жизни в отдаленном послеоперационном периоде определяют серьезные перспективы применения малоинвазивных технологий в хирургии новообразований пищеварительного тракта (Старков Ю.Г., 2010; Larghi A., 2007; Yamada A., 2012).

За всеми достижениями малоинвазивной хирургии не должна скрываться главная цель подобных вмешательств - радикальное удаление опухоли. Поэтому важнейшей проблемой на сегодняшний день является оптимальный отбор пациентов с данной патологией для внутриспросветных эндоскопических операций. Это касается как определения показаний и срока выполнения вмешательства, так и способа его осуществления.

В настоящее время существует несколько методик удаления поверхностных эпителиальных и субэпителиальных новообразований ВОПТ: эндоскопическая резекция слизистой вместе с опухолью (EMR) и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое (ESD). Каждая из этих методик является методом выбора удаления доброкачественных и начальных форм злокачественных новообразований желудка. Отличием эндоскопической резекцией слизистой (EMR) от подслизистой диссекции (ESD) являются размеры и глубина инвазии опухоли. При EMR удаление препаратов en-bloc возможно только при новообразованиях менее 20-30 мм (W. Choi, D.H. Kang, H.W. Kim), а при ESD, по данным описаний множества клинических случаев в мировой эндоскопической хирургической практике, возможно удаление единым блоком образования, достигающее размеров 90-100 мм (H.Kawachi, Y. Eishi, H. Ueno et al.).

Однако, несмотря на имеющиеся возможности радикального удаления эпителиальных новообразований (EMR/ EMR+ESD), до сегодняшнего дня остается ряд важных общехирургических вопросов, связанных, прежде всего, с профилактикой развития кровотечения в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, в отечественной литературе недостаточно информации об эффективности эндоскопического гемостаза у пациентов с кровоточащими неэпителиальными новообразованиями, до сих пор не сформулирован оптимальный алгоритм диагностики и принятия тактических решений в неотложных ситуациях.

В доступных источниках современных отечественных и зарубежных публикациях нет единого мнения касательно факторов риска развития

кровотечения в послеоперационном периоде, нет алгоритма определения пациентов группы риска, отсутствует единая точка зрения относительно необходимости выполнения контрольной диагностической эзофагогастродуоденоскопии на следующие сутки после внутрисветного эндоскопического резецирующего вмешательства.

Всё вышеизложенное подчёркивает актуальность научно-практической работы соискателя Бордикова М.Вл., направленной на вопросы определения факторов риска развития кровотечения в раннем послеоперационном периоде после резекционных эндоскопических операций, включающих в себя оценку динамики состояния сосудистых структур в дне и краях пострезекционной раны, особенности клинического состояния пациента в раннем п/о периоде в зависимости от вида оперативного лечения, а также определения показаний к повторному эндоскопическому исследованию, в том числе - с локальным гемостазом.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Автором изучены и проанализированы известные достижения и теоретические положения других авторов по вопросам диагностики и удаления доброкачественных и начальных форм злокачественных новообразований желудка. Диссертационная работа изложена на 124 страницах печатного текста с указателем литературы на 219 источников, из которых 41 – отечественные публикации и 178 – зарубежные.

В качестве объектов медицинского научного исследования диссертантом выбраны 85 пациентов, которым в период январь 2012г. – август 2020г. были удалены эпителиальные и субэпителиальные новообразования желудка с использованием внутрисветных эндоскопических резецирующих методов. Все пациенты проспективно проходили обследование и лечение на базе ГКБ №31 ДЗМ.

По программе исследования на следующие сутки после эндоскопической операции все пациенты были разделены на 2 группы методом блоковой стратификационной рандомизации методом конвертов: «ИПП» и «ИПП+ЭК». Пациентам в группе «ИПП» в послеоперационном периоде предполагалась профилактика кровотечения с использованием только консервативной терапии, за исключением случаев, угрожающих здоровью и жизни пациента. В группе «ИПП+ЭК» планировалась профилактика кровотечения как с использованием консервативной терапии, так и с помощью эндоскопического клипирования (ЭК) при наличии показаний. В группу «ИПП» вошло 43 (50,6%) пациента, в группу «ИПП+ЭК» – 42 (49,4%) пациента. Группы не отличались между собой по полу, возрасту и физическому статусу.

Предоперационное обследование в обеих группах пациентов включало в себя одинаковые общеклинические, лабораторные, инструментальные методы, в зависимости от последних выполнялся тот или иной вид эндоскопической операции (EMR// EMR+ESD), и, главное, все пациенты в обеих конверторных группах в раннем послеоперационном периоде велись одинаково по программе рандомизированного контролируемого исследования: всем пациентам проводилась антисекреторная терапия препаратом ингибитором протонного насоса «Пантопразол» (в первые 3 суток по 40 мг 2 раза в сутки внутривенно затем, при гладком течении послеоперационного периода, по 40 мг 2 раза в сутки в течение 28 суток перорально), на следующий день после вмешательства в срок до 24 часов всем прооперированным пациентам выполнялась контрольная ЭГДС. Объем гемостатических мероприятий при контрольной ЭГДС и уровень консервативной терапии зависели от группы рандомизации. В рамках исследования предполагалось три варианта действий, в зависимости от обнаруженной эндоскопической картины при контрольном осмотре: А – дно послеоперационного дефекта покрыто фибрином, сосудистых структур не определяется или есть единичные тромбированные сосуды в виде

пигментированных плоских пятен, размером менее 1 мм без признаков продолжающегося или состоявшегося кровотечения. В данном случае в обеих группах рандомизации не предполагалось выполнение дополнительного эндоскопического гемостаза. Вариант Б – дно послеоперационного дефекта покрыто фибрином, определяются тромбированные сосуды диаметром 1 мм и более, но менее 2 мм, без признаков продолжающегося или состоявшегося на момент осмотра кровотечения. В данном случае в группе «ИПП» выполнение эндоскопического гемостаза не выполняли, напротив, в группе «ИПП+ЭК» проводили профилактику развития кровотечения методом эндоскопического клипирования. Вариант В – эндоскопическая картина состоявшегося или продолжающегося на момент осмотра кровотечения и/или видимые тромбированные сосуды размером 2 мм и более в дне послеоперационной раны. В таких ситуациях в обеих группах рандомизации выполняли эндоскопический гемостаз методом клипирования.

Всего у 85 пациентов было удалено 90 новообразований желудка. В каждой конверторной группе удалено равное количество опухолей различной природы (эпителиальных и неэпителиальных), приблизительно одного среднего размера и, по результатам гистологического заключения, одной морфологической картине. Достоверность результатов исследования подтверждена статистической обработкой данных с соблюдением принципов статистического анализа ( $P$  менее 0,05).

Таким образом, степень обоснованности полученных результатов работы основывается на согласованности данных проведенного анализа и научных выводах.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.**

В качестве новых научных результатов диссертантом выдвинуты следующие положения:

- Послеоперационное ведение больных, перенесших внутрипросветное эндоскопическое удаление новообразований желудка, требует дифференцированного подхода, основанного на оценке факторов риска развития кровотечения.
- Выполнение рутинной ЭГДС на следующие сутки после эндоскопических резецирующих вмешательств на желудке всем оперированным пациентам является нецелесообразным.
- Факторами риска развития кровотечения после внутрипросветных резецирующих вмешательств являются: размер послеоперационного дефекта слизистой оболочки желудка более 20 мм, обнаженные сосуды в дне послеоперационной раны на завершающем этапе операции.
- Оценка факторов риска и использование разработанного на их основе математического алгоритма «РИСК» позволяет определить пациентов группы риска развития кровотечения в послеоперационном периоде, которым требуется проведение адекватной консервативной терапии, выполнение контрольной гастроскопии на следующие после операции и осуществление во время осмотра эндоскопического гемостаза по показаниям.

В целом, результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в оперативной внутрипросветной эндоскопии и, на мой взгляд, не требуют дополнительной аргументации.

Результаты, представленные на защиту, согласуются с экспертными данными, опубликованными российскими и зарубежными врачами-эндоскопистами/хирургами (Шестаков А.Л. с соавт., 2021; Щеголев А.А. с соавт., 2017; Nam H.S. et al., 2019).

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Основные положения и выводы диссертационной работы развивают и дополняют известные теоретические знания о современных возможностях оперативной гастроскопии (Mochizuki S. et al., 2015; Kim D.S. et al., 2016; Jee S.R. et al., 2016; Guo Z. et al., 2018).

Диссертантом определено, что большая часть пациентов после выполненного эндоскопического внутриспросветного удаления новообразований желудка на фоне адекватной послеоперационной терапии имеют гладкое течение послеоперационного периода.

Выявленные факторы риска, а также разработанный математический алгоритм определения риска развития послеоперационного кровотечения позволяет выделить пациентов группы риска, которые требуют лечения и наблюдения в хирургическом стационаре, а также пациентов с низким риском развития данного осложнения, которым возможно выполнение удаления новообразования желудка в режиме стационара кратковременного пребывания, либо амбулаторно.

Автором сформулированы показания для проведения контрольных динамических эндоскопических исследований в послеоперационном периоде. Доказана нецелесообразность выполнения рутинной контрольной эзофагогастродуоденоскопии всем без исключения пациентам после данного рода вмешательств по поводу эпителиальных или субэпителиальных новообразований желудка.

Полученные результаты могут быть использованы при актуализации клинических рекомендаций по профилактике осложнений эндоскопического лечения пациентов с эпителиальными и субэпителиальными новообразованиями желудка.

### **Оценка содержания диссертации.**

Диссертация написана на 124 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания клинического материала и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключений, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, библиографического указателя литературы, включающего 219 источников, из них 41 отечественных и 178 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 12 рисунками, 13 таблицами и 4 клиническими примерами. Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует его цель и задачи, научную новизну и практическую значимость.

В первой главе приведен обзор и анализ литературы, посвященные обзору методов малоинвазивного (эндоскопического внутрипросветного) удаления эпителиальных и неэпителиальных опухолей желудка и рискам развития рецидива после эндоскопических электрохирургических операций. Представлена характеристика пациентов, при этом сделан акцент на категорию больных, принимающих антикоагулянты и дезагреганты. Дана характеристика новообразований желудка в конверторных группах пациентов и оценка послеоперационного дефекта слизистой оболочки желудка в результате проведенного эндоскопического вмешательства. Особое внимание автором уделено профилактическим мерам возможного кровотечения в раннем послеоперационном периоде.

Следует отметить, что большинство литературных источников не более 5-летней давности.

Во второй главе представлена общая характеристика 85 пациентов, обследованных и пролеченных в клинике госпитальной хирургии №2 с НИЛ гастроэнтерологии и эндоскопии РНИМУ им.Н.Н.Пирогова МЗ РФ, базирующейся в ГКБ №31 ДЗМ, приведен дизайн исследования, проведена оценка эндоскопических и морфологических характеристик выявленных опухолей желудка, охарактеризованы методы обследования пациентов на

догоспитальном периоде. Достаточно рутинно и подробно описана методика этапов выполнения эндоскопической резекционных методик.

В третьей главе проведен анализ непосредственных результатов эндоскопического удаления новообразований желудка с наглядными клиническими примерами осложнений, развившихся во время операции и после ее выполнения, отображены результаты клинического анализа эпизодов кровотечения после внутрисветного эндоскопического резецирующего вмешательства по поводу новообразований желудка.

В результате статического многофакторного анализа характеристик двух конверторных групп сравнения определены основные факторы, играющие определяющую роль в развитии послеоперационного кровотечения, такие как размеры удаленного новообразования более 18 мм ( $p=0,029$ ); размеры послеоперационного дефекта более 20 мм ( $p=0,023$ ); сосудистые структуры в дне послеоперационной раны в конце вмешательства ( $p=0,041$ ), которые потребовали выполнения гемостатических мероприятий ( $p=0,010$ ).

Для облегчения оценки риска развития послеоперационного кровотечения на основании результатов лечения и течения послеоперационного периода у прооперированных пациентов с помощью дискриминантного анализа был разработан математический алгоритм «РИСК». Модель строилась по принципу возможности предсказания отрицательной динамики. Диагностическая эффективность модели была определена как доля верно предсказанных величин из общего числа проанализированных наблюдений. Значимыми факторами в определении риска послеоперационного кровотечения по результатам дискриминантного анализа послужили: размер послеоперационного дефекта более 20 мм и сосуды в его дне на завершающем этапе операции.

Четвертая глава – заключение - посвящена анализу результатов проспективного рандомизированного контролируемого исследования 85 пациентов с эпителиальными и субэпителиальными новообразованиями

желудка, оперированных с применением эндоскопических резекционных методов.

Завершают диссертацию 4 вывода и 7 практических рекомендаций, обоснованно вытекающих из содержания работы и согласующиеся с целью и задачами исследования.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

**Содержание автореферата** отражает основные положения диссертации, а в опубликованных научных работах полностью отражены основные материалы исследования.

На всех этапах выполнения работы соискатель Бордилов М.Вл. принимал самое активное и непосредственное участие.

Результаты проводимого исследования на разных этапах нашли своё отражение в основных 6-ти публикациях автора.

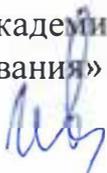
### **Заключение.**

Диссертация Бордилова Максима Владиславовича на тему: «Профилактика кровотечений в раннем послеоперационном периоде после внутрисветных резецирующих вмешательств на желудке» по специальности 3.1.9 – Хирургия. Медицинские науки. является законченной научно - квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – улучшение результатов эндоскопических внутрисветных резецирующих вмешательств по поводу новообразований желудка путём совершенствования профилактики кровотечения в послеоперационном периоде. По своей актуальности и методическому подходу к решению проблемы применения эндоскопических критериев диагностики для дифференцирования поверхностных эпителиальных и субэпителиальных новообразований, их удалению резекционными эндоскопическими методами, а также доказанными значимыми факторами в определении риска послеоперационного кровотечения (по результатам дискриминантного анализа) соответствует критериям, установленным

«Положением о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. (в ред. от 28.08.2017г. № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и сам автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности: 3.1.9 – хирургия (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.01.17),  
заведующий кафедры эндоскопии  
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России, профессор

 Коржева Ирина Юрьевна

Согласна на обработку моих персональных данных.

 Коржева Ирина Юрьевна

21.02.2022

Подпись д.м.н. профессора ~~И. Ю. Коржевой~~ И. Ю. Коржевой заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, д.м.н.

 Чеботарёва Т.А.

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Варшавская, д. 2/1, стр. 1

Телефон: +7(499)252-21-04

e-Mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)

сайт: [www.rmapo.ru](http://www.rmapo.ru)