

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента кафедры детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации Хасанова Расуля Ринатовича на диссертационную работу Петрова Дионисия Александровича «Реконструктивная хирургия и дистракционный энтерогенез в лечении ультракоротких вариантов синдрома короткой кишки», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.11. Детская хирургия (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Синдром короткой кишки (СКК) является серьезной проблемой современной медицины. Это заболевание характеризуется высокой инвалидизацией пациентов, значительным снижением их качества жизни и высокой смертностью. СКК развивается в результате обширной резекции тонкой кишки, проведенной при оперативном лечении врожденных пороков развития и заболеваний кишечника, и приводит к хронической кишечной недостаточности.

В настоящее время компенсация хронической кишечной недостаточности у таких пациентов осуществляется при помощи парентерального питания, которое жизненно-необходимо этим пациентам и проводится на протяжении нескольких лет, а в ряде случаев и всю жизнь.

Частота случаев СКК среди новорождённых составляет 24,5 на 100000 живорожденных, причем среди детей, рождённых до 37 недели гестации, СКК развивается значительно чаще, по сравнению с доношенными новорождёнными. В России доля СКК составляет примерно 6,31 на 1 млн детей в возрасте от 0 до 18 лет, согласно данным общероссийского регистра пациентов с СКК на 1 декабря 2017 года.

Стратегической целью лечения СКК является наиболее раннее восстановление функции кишечника, снижение зависимости от парентерального питания вплоть до достижения энтеральной автономии, что определяет перспективы благоприятного прогноза лечения у данного контингента больных, а также нивелирование ассоциированных осложнений, связанных с патогенезом заболевания или проводимым лечением.

Из множества факторов, влияющих на прогноз лечения СКК, наиболее важным является длина резидуальной тонкой кишки. Этот показатель напрямую связан с вероятностью редукции парентерального питания и достижения энтеральной автономии. Наименьшую вероятность достижения энтеральной автономии имеют пациенты с ультракороткими вариантами СКК – дети с длиной резидуальной тонкой кишки менее 10% от должествующей.

Среди хирургических опций лечения СКК наибольшую значимость имеют аутологичные реконструкции кишечника. Однако техническая сложность, высокая травматичность, необходимость длительной подготовки и коррекции нутритивного статуса ограничивают возможности проведения аутологичных реконструкций у части пациентов, особенно на ранних сроках после инициальных резекций кишечника. Основным критерием, необходимым для выполнения аутологичной реконструкции, является достаточная дилатация тонкой кишки, которая не всегда присутствует у пациентов с СКК. В качестве подготовки резидуальной кишки к аутологичной реконструкции кишечника возможно применение концепции контролируемой дилатации.

Трансплантация кишечника с показателями пятилетней выживаемости трансплантата (44-57%) и пациента (56%) имеет неудовлетворительные результаты лечения и используется только в случаях неэффективности остальных методов лечения, и отсутствия другого альтернативного способа сохранения жизни пациента.

Разработка альтернативных способов увеличения площади всасывательной поверхности тонкой кишки несет в себе перспективы улучшения результатов лечения пациентов с СКК, особенно с ультракороткими вариантами. Одним из таких методов является дистракционный энтерогенез – стимуляция роста тонкой кишки посредством механического растяжения. Основными бенефициарами этой методики являются как раз пациенты с ультракороткими вариантами СКК и недостаточной дилатацией резидуальной тонкой кишки.

Таким образом, исследование влияния аутологичных реконструкций кишечника на результаты лечения пациентов с ультракороткими вариантами СКК, а также необходимость разработки инновационных методов увеличения всасывательной поверхности кишечника являются важными задачами и определяют актуальность диссертационного исследования Петрова Дионисия Александровича.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Работа состоит из клинического исследования пациентов с ультракороткими вариантами СКК и экспериментального исследования в исследовании животных. Дизайн клинической части носит ретроспективный и проспективный характер. Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол заседания № 173 от 19 марта 2018 года).

Экспериментальная часть работы была одобрена комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC; выписка № 1 из протокола № 19-7 от 12 апреля 2019

года) и выполнена на базе Центра доклинических трансляционных исследований Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Автором выполнен глубокий анализ литературных данных, разработан дизайн исследования, создана база данных для систематизации, хранения и статистической обработки данных пациентов с ультракороткими вариантами СКК.

В работе проведена современная статистическая обработка данных. Статистическую обработку полученных результатов проводилась с помощью программ IBM SPSS Statistics 26 и Excel, и включала основные этапы: определение характера анализируемого признака, определение типа распределения, в соответствии с типом распределения определение вида описательной статистики и применение соответствующих статистических методик анализа данных.

Для достижения цели и задач работы, автором проведено клиническое исследование включены 37 детей с ультракороткими вариантами синдрома короткой кишки, 23 из которых были проведены аутологичные реконструкции кишечника. Для изучения влияния аутологичных реконструкций кишечника на результаты лечения пациентов с ультракороткими вариантами СКК: выживаемость, степень редукции парентерального питания, динамику нутритивного статуса и развития жизнеугрожающих осложнений. Экспериментальная часть работы была посвящена доказательству и отработке концепции механического удлинения кишечника – дистракционного энтерогенеза. Экспериментальное исследование проводилось на 6 тест-моделях свиней весом около 20 кг.

Достоверность полученных автором результатов исследования подтверждена достаточным количеством клинических наблюдений и данными экспериментальной части. Выводы научной работы сформулированы точно и по информационно-смысловой нагрузке соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации составлены корректно, аргументированы на основании полученных результатов, представляют научный интерес для теории и практики.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на различных всероссийских и международных конгрессах и конференциях: конгресс Европейской ассоциации детских хирургов EUPSA 2019 (Белград, Сербия), Международный конгресс интестинальной реабилитации и трансплантации CIRTA 2019 (Париж, Франция) и 2021 (Окленд, Новая Зеландия), конгресс Международной федерации ассоциаций детских хирургов WOFAPS 2019 (Доха, Катар), конгресс Американской ассоциации детских хирургов APSA 2020, XXI и XXII конгрессы педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2019 и 2020 гг.).

Апробация диссертации состоялась 29 июня 2021 года на заседании кафедры детской хирургии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые в России проанализированы результаты лечения пациентов с ультракороткими вариантами СКК, описаны методики операций по удлинению кишечника, их модификации с учетом экстремально малой длины резидуальной тонкой кишки, а также описан модифицированный способ контролируемой дилатации кишечника для последующего проведения аутологичных реконструкций. Результаты исследования показали, что выполнение аутологичных реконструкций кишечника в комплексном лечении детей с ультракороткими вариантами СКК достоверно приводит к значительной редукции парентерального питания, а также к снижению частоты катетер-ассоциированных осложнений. Впервые в России разработан и протестирован опытный прототип биodeградируемого устройства для механического удлинения тонкой кишки. По итогам эксперимента на животных доказана концепция дистракционного энтерогенеза и возможность ее применения в клинической практике.

Значимость результатов для науки и практики

Диссертационная работа обладает научной теоретической и практической значимостью. Автором в клинической части исследования проанализировано влияние аутологичных реконструкций кишечника на выживаемость пациентов с ультракороткими вариантами СКК, динамику их нутритивного статуса, зависимости от парентерального питания и количества жизнеугрожающих осложнений до и после операции. Доказана положительная роль своевременно выполненных аутологичных реконструкций как неотъемлемой части нетрансплантологической технологии лечения СКК. Помимо клинического улучшения, выполнение аутологичных реконструкций имеет также экономический эффект за счет сокращения объема и длительности парентерального питания, уменьшения количества госпитализаций и сокращения затрат на лечение тяжелых осложнений. В экспериментальной части исследования разработан и проанализирован метод механического удлинения кишечника – дистракционного энтерогенеза. При успешном внедрении в клиническую практику дистракционный энтерогенез позволит повысить вероятность редукции парентерального питания среди пациентов с ультракороткими вариантами СКК за счет дополнительного увеличения эффективной площади всасывания в тонкой кишке.

Структура и содержание диссертационной работы, основные результаты

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста на русском языке и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа проиллюстрирована 19 таблицами и 49 рисунками. Список литературы состоит из 153 источников, из которых 10 отечественных и 143 зарубежных.

Во введении автор обосновывает актуальность диссертационной работы. Им формулируются цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту. По пунктам освещается новизна, практическая и теоретическая значимость исследований, что характеризует диссертанта, как сформировавшегося ученого, нацеленного на получение результата. Соответственно, вся работа четко структурирована и логично взаимосвязана.

В первой главе «Обзор литературы» проведён анализ литературных данных. Описано понятие синдрома короткой кишки у детей и современный взгляд на изучаемые проблемы: эпидемиологию, описаны различные методики хирургического лечения СКК, проведена сравнительная характеристика различных хирургических методик. Подробно описана контролируемая дилатация кишечника и дистракционный энтерогенез.

В данной главе произведён детальный обзор литературы, который полноценно описывает современное состояние науки, обосновывает необходимость проведения данного исследования – актуальность проблемы и аргументирует поставленные исследователем цель и задачи. Обзор литературы построен логично и ориентирован на цель и задачи исследования, что свидетельствует о том, что автор исследования прекрасно работает с литературой, что является одним из ключевых аспектов состоявшегося учёного.

Во второй главе «Клиническая часть исследования: материалы и методы» очень подробно и системно описываются характеристика клинического материала. В данной главе чётко определены критерии включения в исследование и цель клинической части исследования, в соответствии с которой произведено разделение пациентов на основную группу (23 пациента, которым выполнили аутологичную реконструкцию кишечника) и контрольную группу (14 пациентов, лечение которых производилось без выполнения аутологичных реконструкций кишечника). Были определены критерии сравнения исследуемых групп, изучаемые осложнения и стандартизированы временные отрезки наблюдения за пациентами и оценки результатов. Описана стратегия нетрансплантологической помощи детям с синдромом короткой кишки, применявшаяся у всех пациентов в данном исследовании.

Описаны методы исследования пациентов, включающие клинико-anamnestическое обследование; оценку нутритивного статуса и физического развития; оценку анатомо-функционального состояния ЖКТ; диагностику жизнеугрожающих осложнений СКК.

Данная глава полноценно и сбалансировано описывает материалы и методы клинического исследования. Несмотря на то, что ультракороткие варианты СКК — это достаточно редкое заболевание, автору удалось набрать достаточный клинический материал, который полноценно и аргументированно описан в главе. Пациентам были проведены необходимые методы исследования для изучения выбранных автором критериев оценки лечения пациентов с СКК.

Особо хочется отметить хороший выбор способа оценки нутритивного статуса пациентов, позволяющий объективно проводить мониторинг состояния пациентов и корректировать терапию, что крайне важно как с научной, так и с клинической точек зрения. Применение рентгеноконтрастного исследования ЖКТ и чётко обозначенные методики выявления осложнений жизнеугрожающих осложнений позволяют объективизировать полученные результаты.

В работе не используется ультразвуковой метод (УЗИ) диагностики пациентов с СКК, хотя УЗИ брюшной полости является широко распространённым, доступным неинвазивным, не обладающим ионизирующим излучением методом исследования желудочно-кишечного тракта, с помощью которого можно хорошо идентифицировать наличие дилатации кишечника. Наряду с этим, при помощи УЗИ позволяет исследовать паренхиматозные органы брюшной полости, так как пациенты с СКК подвержены риску поражения печени, нефрокальцинозов. Этот метод исследования позволил бы получить дополнительную информацию о состоянии желудочно-кишечного тракта и произвести более детальный мониторинг состояния пациентов.

Важным достоинством данной работы, показывающий современный взгляд автора на статистическую обработку данных является определение типа распределения данных и применение, грамотное применение как параметрической, так и непараметрической описательной статистики и соответствующее применение параметрических и непараметрических статистических методов.

Третья глава «Клиническая часть исследования: результаты» посвящена характеристике клинических групп и хирургическому лечению ультракоротких вариантов СКК при помощи аутологичных реконструкции кишечника.

Автором произведена подробная характеристика основной и контрольной групп пациентов в начале исследования, через 12 месяцев и в конце исследования (этиология, пострезекционная анатомия, нутритивный статус, зависимость от парентерального питания и выживаемость). Произведена сравнительная оценка двух групп. Описано хирургическое лечение, методика управляемой дилатации тонкой кишки, осложнения и результаты лечения. Сравнительная характеристика результатов лечения заканчивает данную главу.

В данной главе автор приходит к заключению, что пациенты с ультракороткой СКК перенесшие аутологичную реконструкцию кишечника имеют более благоприятный исход. Выполнение данных операций имеет доказанное положительное влияние на улучшение нутритивного статуса,

снижение частоты катетер-ассоциированных осложнений и редукцию парентерального питания.

В этой главе произведена полноценная характеристика групп с описанием всех параметров, необходимых для достоверной оценки результатов. В полной мере и в то же время лаконично представлены ключевые параметры хирургического лечения: описаны причины и сроки проведения аутологичных реконструкций кишечника, указаны особенности применяемой автором последовательной поперечной энтеропластики (STEP), которая являлась операцией выбора у пациентов основной группы. Важным является описание интраоперационных результатов (количество анастомозов при операции STEP, длина кишки после операции и степень удлинения тонкой кишки). У ряда пациентов операцию STEP дополняли другими методами энтеропластики, которые описаны в данной главе. Интересным и важным разделом данной главы является описанная методика управляемой дилатации тонкой кишки. Оценка результатов лечения строго по параметрам определённым в главе 2 позволила автору объективно проанализировать их в обеих группах и сравнить группы их между собой. В данной главе умело применены статистические методы, описанные в предыдущей главе, что позволяет с уверенностью утверждать о достоверности полученных результатов.

В четвёртой главе «Экспериментальная часть исследования: симультанное удлинение нескольких сегментов тонкой кишки с помощью биodeградируемых пружин» описывается экспериментальное исследование на животных. Глава начинается с описания технологического процесса производства и изготовления пружин. Далее описываются механические испытания стенки кишечника для оценки допустимой жесткости пружины. Автором описывается техника операции по имплантации пружин в кишечник, послеоперационное наблюдение и радиологический мониторинг. После вывода животных из эксперимента проводится морфологическая оценка препаратов кишечника и гистологический анализ стенки кишечника.

Автор заключает, что по результатам морфологического анализа опытных сегментов на протяжении всего периода distraction сохраняется общее строение всех слоев кишечной стенки. С ранних сроков distraction наблюдается высокая активность неоангиогенеза и пролиферативных процессов в подслизистом слое и адвентиции. В слизистой оболочке повышается количество бокаловидных клеток, происходит увеличение ворсин. Активность этих процессов сохраняется на идентичном уровне к 20-м суткам после имплантации и становится менее выраженной к 30-м суткам. Компенсаторная гипертрофия мышечного слоя, возникающая в ответ на прилагаемое стрессовое усилие, появляется только к 20-м суткам после имплантации и далее сохраняется на схожем уровне. Автор делает вывод об эффективности distractionного энтерогенеза. Кроме того, автор отмечает, что разработанное в диссертационной работе устройство и методика имплантации максимально приближены к возможности использования

в клинической практике, однако требуется проведение дальнейших экспериментов с моделированием СКК для более точного подбора механических свойств пружин.

Наличие экспериментальной части в данной диссертационной работе является огромным её достоинством. Необходимо отметить, что экспериментальная часть работы выполнена на высоком научном, методологическом и техническом уровнях. В работе применены знания из разных научных дисциплин, что позволило автору воплотить свою гипотезу в уникальный исследовательский труд. Дизайн эксперимента детально и хорошо продуман: на первом этапе автор конструирует имплантаты (биodeградируемые пружины) и изучает их свойства, на втором этапе эксперимента автор имплантирует биodeградируемые пружины животным и изучает состояние животных после имплантации, на третьем этапе проводит морфологический и гистологический анализ тканей с использованием гистологических окрасок (гематоксилин-эозин, окраска по Маллори, окраска по Романовскому) и иммуногистохимических окрасок (SMα – для выявления специфического антигена гладкомышечных клеток, и CD34 – для выявления молодых эндотелиальных клеток — оценки неоангиогенеза). Таким образом экспериментальная часть выполнена автором в трёх совершенно разных научных дисциплинах, что характеризует автора как состоявшегося учёного, обладающего экспертизой в широком спектре научных методик. Решение о использовании биodeградируемого материала и создание имплантатов из данного материала и проверка гипотезы на модели животных является значительным научным достижением, относится к трансляционной медицине и значительно приближает использование данной технологии у пациентов.

Заключение написано структурно и четко отражает суть проведенного исследования.

Выводы сформулированы чётко, полностью отражают результаты, полученные автором, соответствуют содержанию.

Практические рекомендации чёткие, структурированные, доказательно обоснованные.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Замечаний по нему нет.

Замечания по содержанию и оформлению диссертации

Принципиальных замечаний по методологии исследования, изложению материала, выбору методов исследования, результатам и выводам, а также по оформлению диссертации и автореферата нет.

В тексте диссертации и автореферата встречаются единичные орфографические ошибки, опечатки и стилистические неточности. Описание гистологических рисунков можно было расширить, а на самих рисунках специфицировать зону интереса, например с помощью стрелок или других указателей. Однако

указанные замечания не носят принципиального характера и не уменьшают ценности проведённого научного исследования.

При ознакомлении с диссертацией Петрова Дионисия Александровича в порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. В главе 3 Вы описываете, что при операции STER производится интубация всей реконструированной кишки через гастростому. Чем производится интубация кишечника? Как долго находится интубационная трубка в кишечнике? Проводится ли энтеральное питание у пациентов с инкубированным кишечником?
2. В этой же главе вы утверждаете, что при недостаточной или сегментарной дилатации резидуальной тонкой кишки целесообразно комбинировать увеличительную энтеропластику с транспозицией сегмента толстой кишки в середину тонкой кишки с целью замедления транзита пищи по кишечнику. Как результат, Вы описываете, что у четырех пациентов основной группы после выполнения такого вида аутологичной реконструкции кишечника количество эпизодов D-лактат-ацидоза снизилось в два раза. С чем это связано?
3. В главе 4 Вы изучали толщину мышечного слоя тонкой кишки и выявили его гипертрофию, возникающую к 20-м суткам после имплантации биодеградируемой пружины. Не могли бы Вы объяснить причину возникновения гипертрофии? Не могли бы Вы объяснить причины неравномерной окраски мышечных волокон?
4. В своей работе для создания имплантатов Вы использовали биодеградируемый материал, что безусловно является очень перспективным направлением. Скажите пожалуйста какой период полураспада данного материала? Допущен ли данный материал для примирения в клинической практике? Как Вы видите использование данной технологии у пациентов?

Заключение

Диссертационная работа Петрова Дионисия Александровича «Реконструктивная хирургия и дистракционный энтерогенез в лечении ультракоротких вариантов синдрома короткой кишки» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством Член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Разумовского Александра Юрьевича. В работе содержится новое решение актуальной научной задачи – улучшение результатов лечения детей со сложными, ультракороткими вариантами синдрома короткой кишки, используя научно обоснованный выбор в пользу выполнения аутологичных реконструкций кишечника. В экспериментальной части исследования также доказана концепция дистракционного энтерогенеза – механического увеличения эффективной всасывательной поверхности тонкой кишки.

Результаты диссертационного исследования имеют существенное значение для развития детской хирургии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, 02.08.2016 №748, от 01.10.2018 №1168, с изм., от 20.03.2021 №426), а сам автор Петров Дионисий Александрович достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.11. - детская хирургия (медицинские науки).

Официальный оппонент,
доцент кафедры детской хирургии
с физической и медицинской
реабилитацией детей
с курсом института
дополнительного
профессионального
образования
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук
Специальность: 3.1.11. Детская хирургия

Р.Р. Хасанов

Подпись д.м.н. Хасанова Р.Р. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
д.ф.н., профессор



С.А. Мещерякова

«05» апреля 2022 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3;
Рабочий телефон: +7-347-229-08-11; E-mail: rasul222@mail.ru