



ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заместителя директора по научной работе, руководителя отдела сочетанной травмы, анестезиологии-реанимации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы Карасевой Ольги Витальевны 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 исследования

Диссертация Петрова Дионисия Александровича посвящена сложной мультидисциплинарной проблеме – лечению синдрома короткой кишки (СКК) у детей, а именно коррекции его сложных, ультракоротких вариантов. В результате обширных резекций кишечника, чаще всего обусловленных некрозом участков кишечника или врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), развивается кишечная недостаточность, которая требует длительного парентерального питания, а также связана с развитием осложнений со стороны многих систем организма. По международным данным распространенность СКК составляет примерно 24-30 случаев на 100 000 живорожденных, в России этот показатель значительно ниже. Орфанный статус СКК (официально в России с 2017 года) и вариабельность его проявлений затрудняет формирование обоснованных выводов о том или ином методе лечения. Предметом дискуссий до сих пор остается вопрос о применении хирургических вмешательств в процессе лечения СКК: определение показаний к операции, выбор методики и времени проведения аутологичных реконструкций кишечника. Пациенты с ультракороткими вариантами СКК имеют низкую вероятность достижения энтеральной автономии даже после аутологичных реконструкций, однако увеличение всасывательной поверхности должно способствовать снижению зависимости от парентерального питания. Часть пациентов с СКК, особенно с ультракороткими вариантами, не имеют достаточной компенсаторной дилатации резидуальной тонкой кишки, необходимой для выполнения реконструкции. Это создает необходимость разработки и внедрения альтернативных методов хирургической коррекции СКК. Концепция дистракционного энтерогенеза описана зарубежными авторами

на различных экспериментальных моделях и является многообещающим альтернативным способом увеличения эффективной всасывательной поверхности кишечника у пациентов с СКК. Однако до сих пор эта методика находится далеко от применения в клинической практике.

Данная работа представляет собой анализ опыта лечения детей с ультракороткими вариантами СКК в рамках одного лечебного учреждения, а также пилотный эксперимент по разработке и тестированию альтернативного метода хирургической коррекции СКК.

Сложность темы и большое количество спорных вопросов в тактике лечения СКК определяет актуальность диссертационного исследования Петрова Дионисия Александровича.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Петрова Д.А. является научно-практическим трудом, посвященным проблеме хирургической коррекции ультракоротких вариантов синдрома короткой кишки и состоит из клинической и экспериментальной частей.

Для достижения цели исследования – улучшения результатов лечения ультракоротких вариантов СКК – автор представляет сравнительный анализ среднесрочных и долгосрочных результатов лечения 37 детей с длиной резидуальной тонкой кишки до 30-ти сантиметров. Основная гипотеза клинической части исследования заключается в положительном влиянии аутологичных реконструкций кишечника. Автор провел сравнительный анализ лечения пациентов, которым на очередном этапе лечения выполняли аутологичную реконструкцию кишечника (n=23) и пациентов, которые получали консервативное лечение (n=14). В среднесрочном периоде (до 12 месяцев наблюдения) и долгосрочном периоде (12-24 месяца наблюдения) оценивали выживаемость, динамику нутритивного статуса, частоту связанных с СКК осложнений, а также зависимость от парентерального питания.

В экспериментальной части исследования выполнен пилотный эксперимент по механическому удлинению тонкой кишки (дистракционный энтерогенез) с помощью биодegradуемых внутрипросветных пружин.

Полученные данные систематизированы, научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и

вытекают из проведенных автором исследований. Статистическая обработка выполнена согласно современным требованиям медицинской статистики.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 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.).

Результаты исследования изложены в диссертации и автореферате. По теме диссертации опубликовано 2 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК и входящих в базу данных Scopus, а также 4 публикации в сборниках материалов отечественных и международных конференций.

Научная новизна и практическая значимость полученных результатов

Значимость проведенного диссертационного исследования заключается в разработке и научном обосновании клинического применения аутологичных реконструкций кишечника при ультракоротких вариантах СКК. По итогам сравнительного анализа результатов лечения 37-ми детей установлено, что выполнение аутологичных реконструкций кишечника способствует более благоприятному прогнозу лечения СКК за счет статистически значимого улучшения нутритивного статуса в динамике ($p=0,006$), снижения частоты катетер-ассоциированных осложнений ($p=0,012$), а также значительного снижения зависимости от парентерального питания ($p=0,023$). Показания к проведению аутологичных реконструкций определяются двумя условиями: отсутствие тенденции к снижению зависимости от парентерального питания, а также рецидивирующие транслокации кишечной микрофлоры в кровотоке в результате синдрома избыточного бактериального роста на фоне чрезмерной дилатации тонкой кишки. В то же время отсутствие компенсаторной дилатации ограничивает техническую возможность проведения операции.

Пилотный эксперимент по механическому удлинению тонкой кишки на свиньях доказывает концепцию дистракционного энтерогенеза. Преимуществом данного эксперимента является применение нескольких биодegradуемых пружин, в отличие от нитиновых, описанных в

литературе. Экспериментально обосновано преимущество использования нескольких пружин для получения суммарно большего удлинения кишки. Результаты эксперимента позволяют судить о потенциальной перспективности применения дистракционного энтерогенеза в клинической практике.

Результаты научно-исследовательской работы Петрова Дионисия Александровича внедрены в клиническую практику отделения хирургии №2 ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, а также используются для обучения студентов, ординаторов и слушателей сертификационных курсов на кафедре детской хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Содержание диссертации

Работа выполнена в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, двух глав клинической части исследования, главы с описанием эксперимента, заключения, выводов и практических рекомендаций. Общий объем диссертации – 156 страниц, включая список сокращений и список литературы. Работа проиллюстрирована 49 рисунками и 19 таблицами.

Введение раскрывает актуальность, новизну и практическую значимость выбранной темы, а также обосновывает необходимость сравнительного анализа лечения пациентов с ультра-СКК и проведения эксперимента.

Обзор литературы посвящен эпидемиологии, этиологии, механизму интестинальной адаптации при СКК, а также осложнениям, связанным с патогенезом заболевания и проводимым лечением. Автор подробно описывает хирургические методы коррекции СКК, с детальным описанием методик аутологичных реконструкций кишечника и других хирургических опций. Вторая часть литературного обзора посвящена описанию концепции дистракционного энтерогенеза и эволюции устройств для механического удлинения кишечника. Стоит заметить, что в обзоре представлено небольшое количество отечественных источников литературы (всего 10), что отчасти можно объяснить редкостью патологии и небольшим количеством специализированных центров лечения СКК.

Вторая глава посвящена материалам и методам клинической части исследования с описанием основных методов обследования пациентов, методики визуализации пострезекционной анатомии ЖКТ и описанием методов статистической обработки.

Третья глава посвящена результатам клинической части исследования. Пациентам основной группы (n=23) выполняли аутологичную реконструкцию кишечника. Возможность выполнения

аутологичной реконструкции кишечника технически обусловлена достаточной дилатацией резидуальной тонкой кишки, которая является частью процесса интестинальной адаптации и развивается в разной степени в каждом конкретном случае. В контрольную группу (n=14) вошли пациенты с недостаточной дилатацией тонкой кишки Четвертая без аутологичных реконструкций кишечника В главе подробно описаны применяемые методики аутологичных реконструкций с некоторыми модификациями в условиях экстремально низкой длины тонкой кишки. На примере пяти пациентов автор описал применение методики контролируемой дилатации кишечника, которая позволила создать необходимые технические условия для проведения аутологичной реконструкции кишечника у пациентов с недостаточной дилатацией. Этот подход является хорошей альтернативой для снижения зависимости от парентерального питания, однако применим не у всех пациентов. В заключительной части главы представлены основные результаты исследования, демонстрирующие положительное влияние аутологичных реконструкций на исход лечения ультра-СКК: улучшение нутритивного статуса в динамике (p=0,006), снижение частоты катетер-ассоциированных осложнений (p=0,012), а также снижение зависимости от парентерального питания (p=0,023).

Четвертая глава посвящена пилотному эксперименту по дистракционному энтерогенезу. В качестве экспериментальных моделей были выбраны домашние свиньи. В просвет тощей кишки имплантировали по 3 пружины, фиксируя их экстралюминарным суживанием кишечной стенки. Эксперимент был поделен на два этапа: 3 животных с наблюдением в течение 6 суток после операции и 3 животных с наблюдением на 10, 20 и 30 суток соответственно. На разных сроках дистракции оценивали макроскопические и микроскопические изменения в кишечной стенке. Длина опытных сегментов тонкой кишки с пружинами по итогам дистракции увеличилась в среднем в 2,5 раза. Гистологический анализ препаратов тонкой кишки демонстрирует пролиферативную активность всех слоев кишечной стенки, а также динамические изменения на разных сроках дистракции. Проведенный пилотный эксперимент доказывает состоятельность концепции дистракционного энтерогенеза, что отвечает поставленным задачам. С учетом маленькой выборки (по три животных на каждом из двух этапов эксперимента), а также гибели двух животных от ранних хирургических осложнений, полученных результатов недостаточно не только для оценки безопасности и эффективности применения у пациентов. Необходимо проведение дальнейших экспериментов, включая моделирование СКК, на выборках большего размера.

В заключении автор обобщает и конкретизирует полученные результаты, обсуждает перспективы и направление дальнейших исследований.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Петрова Д.А. нет. В качестве дискуссии стоит отметить подход автора к определению понятия ультракоротких вариантов СКК. В литературном обзоре автор пишет об отсутствии международного консенсуса по некоторым принципиальным понятиям, связанным с СКК, что затрудняет формирование обоснованных выводов и рекомендаций. Одно из этих понятий – это оценка длины резидуальной тонкой кишки как основного фактора, влияющего на прогноз лечения. Упоминая одну из последних публикаций зарубежных коллег, Петров Д.А. соглашается с мнением авторов о целесообразности учета относительной длины остаточной кишки в процентах от должествующей длины на возраст пациента. Это аргументируется высокой вариабельностью манифестации синдрома с учетом меняющихся компенсаторных возможностей и индивидуальных особенностей организма в разных возрастных группах при разной абсолютной длине кишки. В своей диссертационной работе в качестве критерия длины резидуальной тонкой кишки, определяющей ультракороткие варианты СКК, автор предлагает абсолютное значение в 30 см. Это не отменяет достоверности подсчетов и сформированных выводов. Однако использование относительных величин позволило бы увеличить количество наблюдений и, скорее всего, получить больше данных о положительном влиянии аутологичных реконструкций кишечника на прогноз лечения с учетом чувствительности многих статистических методов к объему выборки.

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 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. Этот подход позволяет компенсировать невозможность

выполнения аутологичной реконструкции у пациентов с недостаточной дилатацией резидуальной 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,
заместитель директора по научной работе,
руководитель отдела сочетанной травмы,
анестезиологии-реанимации
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт
неотложной детской хирургии и травматологии
Департамента здравоохранения города Москвы»,
доктор медицинских наук
Специальность: 3.1.11. - детская хирургия

 О.В. Карасева

Подпись д.м.н. Карасевой О.В. заверяю



Ученый секретарь



Э.А. Сологуб

«23» марта 2022 года

Адрес: 119180, г. Москва, ул. Большая Полянка, д. 22;

Рабочий телефон: +7-495-530-07-91; E-mail: karaseva.o@list.ru