



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»
Минздрава России
Заслуженный врач Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
А.П. Фисенко
«06» 04 2022 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Синдром короткой кишки (СКК) развивается в результате протяженных резекций кишечника по поводу врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и заболеваний кишечника и приводит к хронической кишечной недостаточности, требующей длительного парентерального питания и мультидисциплинарного лечения. Частота встречаемости СКК среди новорожденных составляет до 30 на 100000 живорожденных. Главная цель лечения СКК – это достижение энтеральной автономии, то есть полный переходом на энтеральное питание.

В клинической практике применяется несколько методов хирургического удлинения кишечника, однако их целесообразность и эффективность остается дискуссионной. До сих пор малоизученными остаются этиопатогенетические механизмы формирования дилатации тонкой кишки, что позволило бы обосновать целесообразность применения аутологических реконструкций кишечника. Трансплантация кишечника имеет низкий процент пятилетней выживаемости и применяется только при отсутствии альтернативных опций. Длина резидуальной тонкой кишки является одним из ключевых факторов, влияющих на прогноз лечения СКК. Чем меньше длина остаточной тонкой

кишки, тем меньше вероятность перехода на полное энтеральное питание. Однако применение хирургических методов даже при экстремально малой длине резидуальной тонкой кишки помогает существенно снизить зависимость от парентеральной нутритивной поддержки. В то же время, разработка альтернативных методов лечения СКК может открыть новые возможности в достижении энтеральной автономии.

Диссертационная работа Петрова Дионисия Александровича представляет собой сравнительный анализ лечения детей с ультракороткими вариантами СКК, а также эксперимент по разработке и тестированию методики механического удлинения кишечника. Низкая частота встречаемости СКК, отсутствие четких данных о преимуществе той или иной тактики лечения, а также необходимость разработки альтернативных методов хирургической коррекции подтверждает актуальность данного диссертационного исследования.

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

Диссертационная работа Петрова Д.А. является научно-практическим исследованием, посвященным проблеме хирургического лечения ультракоротких вариантов СКК и состоит из клинической и экспериментальной частей.

Клиническое исследование представляет собой ретро- и проспективный анализ лечения группы из 37 пациентов с длиной резидуальной тонкой кишки до 30 см включительно. Основная группа (n=23) состоит из пациентов, которым выполняли аутологичную реконструкцию кишечника на одном из этапов лечения. Пациенты контрольной группы (n=14) получали стандартную терапию без операций по удлинению кишечника. На разных сроках наблюдения оценивали выживаемость, динамику нутритивного статуса, частоту осложнений, связанных с СКК, а также динамику зависимости от парентерального питания.

В экспериментальной части исследования описывается эксперимент по механическому удлинению тонкой кишки животных (самок домашних свиней) с помощью полимерных биодegradируемых пружин.

Диссертант методологически верно определил цель и задачи исследования. Анализ полученных данных, а также применяемые методы статистической обработки подтверждают достоверность результатов. Работа оформлена стилистически грамотно. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации основаны на достаточном объеме клинического и экспериментального материала, логично вытекают

из полученных результатов, являются корректными и научно обоснованными.

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.).

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

Новизна представленного диссертационного исследования заключается в анализе хирургического лечения редкой когорты пациентов с ультракороткими вариантами СКК, а также разработке альтернативного метода хирургической коррекции СКК в условиях недостаточной дилатации резидуальной тонкой кишки.

Практическая значимость работы подтверждается внедрением в клиническую практику обоснованных выводов о преимуществе своевременного выполнения аутологичных реконструкций кишечника пациентам с ультракороткими вариантами СКК. Сравнительный анализ результатов лечения показал, что выполнение операций по удлинению кишечника положительно влияет на прогноз лечения СКК: сохраняется статистически значимый тренд в улучшении нутритивного статуса в динамике ($p=0,006$), сокращается частота жизнеугрожающих катетер-ассоциированных осложнений ($p=0,012$), а также снижается зависимость от парентерального питания ($p=0,023$).

Экспериментальная часть исследования доказывает потенциальную эффективность механического удлинения кишечника как альтернативного метода хирургической коррекции СКК. Результаты эксперимента говорят о целесообразности одномоментной имплантации нескольких устройств для дистракционного энтерогенеза для большего суммарного удлинения тонкой кишки.

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

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста, оформлена по общепринятым правилам и включает в себя введение, литературный обзор, материалы и методы клинической части исследования, результаты клинической части исследования, описание эксперимента, заключение, выводы и практические рекомендации. Библиографический список включает в себя 153 источника, 10 из которых отечественные и 143 – зарубежные.

Введение содержит актуальность, цель, задачи, новизну и практическую значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы отражает современный взгляд на проблему лечения СКК с обсуждением основных понятий (распространенность, этиопатогенез, методы лечения) и подробным описанием методик хирургического удлинения кишечника. Помимо этого, в обзоре литературы детально раскрывается концепция дистракционного энтерогенеза – механического удлинения кишечника, – как альтернативного подхода к хирургическому лечению СКК. Автор описывает хронологический процесс развития и эволюции этой концепции в экспериментальных условиях, объясняя актуальность продолжения исследований в этой области. Стоит заметить, что автор оставил без внимания разработки в области тканевой инженерии – не менее перспективного направления в лечении СКК.

Глава 2 посвящена материалам и методологии клинической части исследования. Ключевым моментом этой части работы является описание методики определения пострезекционной анатомии у пациентов с СКК. В качестве золотого стандарта автор описывает рентгеноконтрастное исследование ЖКТ. Этот метод действительно обладает высокой точностью в определении длины резидуальной тонкой кишки и степени ее дилатации. В то же время, автору будет полезно изучить опыт использования гидро-МРТ ЖКТ для дальнейших исследований и применения в клинической практике.

Глава 3 посвящена результатам клинической части исследования, которая начинается с клинической характеристики групп пациентов. Пациентам основной группы (n=23) на одном из этапов комплексного

лечения выполняли аутологичную реконструкцию кишечника. В контрольную группу вошли пациенты с недостаточной дилатацией тонкой кишки ($n=14$), которые получали комплексную терапию СКК без аутологичных реконструкций кишечника. Техническим критерием проведения операции была достаточная дилатация резидуальной тонкой кишки, которая у пациентов основной группы варьировала от 4 до 8 см. Для пациентов контрольной группы автор не привел данных по распределению ширины тонкой кишки (степени дилатации), что не позволяет подтвердить статистически значимое различие в двух группах, однако это вытекает из логики повествования. Далее глава продолжается описанием применяемых методик аутологичных реконструкций. Операцией выбора была последовательная поперечная энтеропластика (STEP), дополненная 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. Глава 3 завершается описанием основных результатов клинической части исследования, подтверждающие положительную роль аутологичных реконструкций кишечника на исход лечения ультракоротких вариантов СКК. После проведения реконструктивных операций у пациентов основной группы наблюдали более значимое улучшение нутритивного статуса в динамике ($p=0,006$), снижение частоты катетер-ассоциированных осложнений ($p=0,012$), а также снижение зависимости от парентерального питания ($p=0,023$).

В главе 4 автор описывает эксперимент по разработке и применению устройств для дистракционного энтерогенеза. Для удлинения использовались биodeградируемые полимерные пружины, имплантированные в просвет тощей кишки домашних свиней. Эксперимент состоял из острой и хронической фазы, по 3 животных в каждой. Целью эксперимента было доказательство концепции дистракционного энтерогенеза, а также подбор безопасных параметров пружины, приводящих к эффективному удлинению. По результатам эксперимента опытные сегменты тощей кишки удлинлись в среднем в 2,5 раза, а гистологические данные подтвердили факт удлинения за счет пролиферации слоев кишечной стенки, а не за счет эластического растяжения. При этом наглядно показано, что имплантация нескольких пружин приводит к суммарно большему удлинению. Полученные результаты помогают убедиться в эффективности концепции, однако маленькая выборка объектов исследования (всего 6 животных) не

позволяет сделать статистически достоверных выводов о безопасности применяемых устройств (пружин) с учетом разброса степени их упругости.

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

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Петрова Дионисия Александровича нет. Стоит отметить, что проведенный эксперимент вносит большой вклад в перспективу внедрения дистракционного энтерогенеза в клиническую практику. Однако в таком виде он является прелиминарным этапом, который позволяет сделать первые выводы и очертить основные нюансы и трудности перед более глубоким экспериментальным исследованием.

В качестве дискуссии хочется задать несколько вопросов:

1. Какие еще критерии, помимо остаточной длины тонкой кишки, могут существенно влиять на прогноз лечения СКК? Пытались ли вы найти такие корреляции?

2. Заметили ли вы какую-то связь между этиологией СКК и прогнозом лечения?

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).

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Отзыв на диссертацию Петрова Дионисия Александровича «Реконструктивная хирургия и дистракционный энтерогенез в лечении ультракоротких вариантов синдрома короткой кишки» заслушан, обсужден и одобрен на заседании проблемной комиссии по детской хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, протокол заседания № 30 от «06» апреля 2022 года.

Главный научный сотрудник
лаборатории научных основ
торакоабдоминальной хирургии
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»
Минздрава России, д.м.н.



Дьяконова Елена Юрьевна

Подпись д.м.н. Дьяконовой Е.Ю. заверяю

Заместитель директора по научной работе
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»
Минздрава России, д.м.н.



Макарова Светлана Геннадиевна

Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России)

Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1.

Телефон: +7(495) 967-14-20

Email: director@nczd.ru

Сайт: <https://nczd.ru>

«06» 04 2022 года