

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора НЕЧИПАЯ Андрея Михайловича на диссертационную работу Онищенко Сергея Вальдемаровича на тему: «Описторхозный папиллит большого сосочка двенадцатиперстной кишки: патогенетические механизмы, лечебно-диагностический алгоритм», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17. – хирургия.

### Актуальность темы

Диссертационная работа представляет собой экспериментально-клиническое исследование и посвящена актуальной проблеме гепатобилиарной хирургии – изучению механизмов развития билиарной гипертензии при нарушении оттока жёлчи на уровне большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) в результате развития в нём описторхозного папиллита, оптимизации способов и улучшению результатов лечения больных, страдающих от осложнений данного паразитарного поражения. Закономерным исходом персистирующего описторхозного папиллита является формирование, со временем, рубцовой стриктуры большого дуоденального сосочка, но нарушение оттока жёлчи происходит гораздо раньше, ещё на начальной, аденоматозной стадии развития этого процесса. В результате, механическая желтуха и холангит развиваются практически у 90% инвазированных. Важность исследованной проблемы состоит ещё и в том, что, несмотря на эндемичность заболевания, ареал распространения описторхоза чрезвычайно широк. Самый крупный в мире эндемичный очаг располагается в нашей стране – в огромном по площади Обь-Иртышском бассейне, объединяющем Новосибирскую, Томскую, север Тюменской области, Ханты-Мансийский и Ямало-Ненецкий автономные округа. Около 12% из числа вновь прибывших сюда уже в течение первого года проживания заражаются описторхозом. При длительности проживания в эндемичной местности до 5 лет около 47% новосёлов инвазируются описторхами, в дальнейшем уровень инвазии растёт и достигает 74-80%. Дополняют картину низкая эффективность предпринимаемых мер профилактики, а также прогрессирующая выраженность патоморфологических изменений поражённых описторхами тканей, которые даже после успешного паразитотропного лечения ведут к хронизации процесса. Непрерывно-

рецидивирующее течение заболевания с частыми обострениями становится показанием к хирургическому лечению у 20% больных, а развивающиеся изолированные или сочетающиеся с холедохолитиазом и сопровождающиеся холестазом стриктуры большого дуоденального сосочка – причиной повторных хирургических вмешательств в 60% случаев. Лечебные мероприятия при описторхозном холангите проводятся, в основном, без учёта истинного состояния БСДК, а наиболее частым вмешательством на нём, независимо от выраженности стеноза сосочка, является эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ). Подобную тактику нельзя признать рациональной, а результаты такого лечения – удовлетворительными.

Широкое распространение описторхоза в нашей стране (эндемичные очаги существуют в 26 субъектах Федерации и составляют две трети мирового ареала возбудителя), существование неизученных вопросов патогенеза, неисследованных возможностей уточняющей диагностики и дифференцированного лечения больных с описторхозным папиллитом, определяют проблему не только как важную научно-практическую, но, одновременно, и социальную, имеющую важное народно-хозяйственное значение. Актуальность ее дальнейшего изучения убедительно обоснована приведенной автором аргументацией.

Чётко сформулированные цель и задачи исследования направлены на улучшение результатов лечения больных описторхозным папиллитом; лечение же – должно предприниматься дифференцированно с учётом понимания морфологических метаморфоз и патофизиологических процессов, происходящих с большим дуоденальным сосочком и желчевыводящей системой при описторхозном поражении.

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

Тема диссертационной работы Онищенко С.В. полностью соответствует паспорту специальности и требованиям, предъявляемым к работам по специальности 14.01.17 – хирургия.

Задачи, с учетом трёхкомпонентного дизайна исследования (взаимосвязанные патоморфологическая, экспериментальная и клиническая части), сформулированы дискретно для каждого из означенных разделов, подчинены общей научно-

практической идее, соответствуют поставленной цели, а их решение позволило диссертанту всесторонне раскрыть тему диссертационной работы. Исследование организовано на высоком методологическом уровне, обеспечившим получение достоверных научных результатов, обосновывающих и правомерность сделанных практических рекомендаций. Содержание выносимых на защиту научных положений свидетельствует о получении автором новых теоретических знаний и прикладных решений. Это: доказательства фазового течения описторхозного папиллита, приводящего к развитию в разной степени выраженных патологических изменений БСДК; доказательства существования фильтрационного механизма транзита желчи через БСДК в желудочно-кишечный тракт; доказательства высокой корреляционной связи между стадиями папиллита и прогрессирующим уменьшением диаметра канала БСДК; доказательства достоверного влияния на результат дифференцированно избранного варианта тактики лечения больных. Данные положения сформулированы логично и четко обоснованы в тексте диссертации.

*Патоморфологическая часть* (посвященная морфологии, гистологии и морфометрии БСДК, индикации и подсчету описторхов в печеночной желчи, оценке длительности и интенсивности паразитарной инвазии) выполнена на достаточном для сравнительного анализа объеме аутопсийного материала лиц, страдавших от описторхозной инвазии и умерших от осложнений последней (n=98) и от иных причин (n=30). В этой части работы автором получены новые теоретические знания, предопределившие дизайн последующих экспериментальной и клинической частей исследования.

*Экспериментальная часть*, выполненная *in vivo*, в т.ч. в условиях острого эксперимента, и *in vitro* (на искусственной модели желчных протоков и фатерова сосочка), заключалась в изучении процессов инициации, прогрессирования и фазового течения описторхозного папиллита, а также механизмов закупорки канала БСДК при описторхозе. Адекватная искусственная модель позволила автору имитировать развитие билиарной гипертензии, воспроизводя, в т.ч., критически малые размеры внутреннего диаметра канала БСДК, влияние которых на клиническую манифестацию папиллита не удалось исследовать в условиях предпринятого ранее эксперимента *in vivo*.

Основу *клинической части* работы составили наблюдения 384 больных описторхозным холангитом, одним из критериев включения которых в исследование было наличие у них паразитарно-индуцированного папиллита БСДЖ.

Все части работы выполнены с максимальным соблюдением требований и принципов доказательной медицины. Методы исследования, использованные для получения научных данных, корректны. Применены адекватные методы математического анализа, для обработки полученных результатов использованы современные пакеты программного обеспечения.

*Выводы*, с учетом особенностей трёхкомпонентного дизайна диссертационной работы, представляют собой совокупность таковых, сформулированных отдельно и последовательно для каждой из ее трёх частей (патоморфологической, экспериментальной и клинической): полноценно отражают результаты проведенного исследования, соответствуют поставленным цели и задачам, а также коррелируют с положениями, выносимыми на защиту, и практическими рекомендациями.

*Практические рекомендации* обоснованы фактическим материалом, их достоверность не вызывает сомнений и отражает суть проведенного научного исследования и полученных научно-практических результатов.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность научных положений подтверждается полным соответствием научно-исследовательской работы требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и, прежде всего, концептуально безупречным дизайном работы, в структуре которой органично взаимосвязаны три выполненные на высоком методическом уровне части:

– *патоморфологическая*, посвященная исследованию развивающихся в желчевыводящих путях и фатеровом сосочке под влиянием описторхозной инвазии клеточных, тканевых и структурных метаморфоз, и определившая состав и содержание последующих экспериментального и клинического разделов работы;

– *экспериментальная*, установившая патогенетические и патофизиологические механизмы развития описторхо-индуцированного папиллита и позволившая выделить три его клинические стадии, требующие дифференцированного выбора лечебной тактики;

– *клиническая*, где на практике доказана обоснованность новых, полученных автором в ходе выполнения патоморфологической и экспериментальной частей работы, теоретических знаний, а результаты применения консервативного либо малоинвазивного лечения подтвердили справедливость теоретической концепции.

Доверие к результатам диссертационной работы С.В.Онищенко вызывает, также, использование автором широкого диапазона возможностей современной Университетской научной базы, что нашло отражение в мультидисциплинарном подходе к решению каждой из поставленных задач. Диссертант не стал обосновывать клинический компонент своей работы известными к настоящему времени и частично опубликованными зарубежными исследователями научными предпосылками (что было бы проще), а предпринял с этой целью собственное исследование паразитологического, патоморфологического и патофизиологического аспектов изучаемой проблемы, поставив эксперимент на адекватных биологической (включая острый опыт) и искусственной моделях. В методически выверенном эксперименте были воспроизведены индукция, прогрессирующее течение и хронизация описторхоза, в т.ч. фазовое развитие описторхозного папиллита, были изучены закономерности изменения диаметра канала большого дуоденального сосочка, приводящие к билиарной гипертензии и холангиту. Таким образом, были получены не только доказательства справедливости ряда предсуществующих научных предпосылок, но и новые теоретические знания.

Все разделы исследовательской работы проведены на высоком научном и методологическом уровнях. Достоверность полученных результатов подтверждают применение в эксперименте классических законов гидродинамики, в патоморфологической и клинической частях – репрезентативная выборка, а по ходу всей работы – широкий спектр способов статистической обработки, убедительно доказавших обоснованность выявленных закономерностей, сделанных умозаключений и выводов, на которых успешно реализована клиническая часть работы и сформулированы содержательные практические рекомендации.

Научная новизна работы. В результате проведенных автором морфологических исследований было определено влияние факторов длительности и интенсивности паразитарной инвазии на прогрессирование и выраженность описторхозного папиллита, доказано существование высокой корреляционной

зависимости между диаметром просвета БСДК и клинической стадией папиллита.

Экспериментальными исследованиями в условиях *in vivo* и *in vitro* были подтверждены теоретические данные о существовании в терминальном отделе БСДК щеле-порового комплекса, образованного складками слизистой оболочки сосочка. Впервые обнаружен и обоснован фильтрационный механизм прохождения жёлчи по каналу БСДК, подчиняющийся гидродинамическому закону Дарси. Данные факты объясняют механизм закупорки просвета дискредитированного описторхозной инвазией БСДК мелкими, диаметром в 1-2 мм и менее, инородными включениями.

В клинических условиях впервые выполнено прижизненное определение стадий описторхозного папиллита, на основании чего разработан дифференцированный подход к выбору тактики лечения заболевания. Разработана, с хорошим результатом апробирована и внедрена в клиническую практику технология выполнения сфинктеросохраняющих вмешательств на БСДК при его описторхозном поражении.

Найденные, в процессе работы решения, позволили улучшить результаты лечения стриктур большого сосочка ДПК описторхозного генеза достоверным снижением частоты послеоперационных осложнений и летальности, а также достоверным повышением эффективности дифференцированно применяемых методик с 87,0% до 97,5%. В основу предлагаемых тактических и технических решений по лечению больных описторхозным папиллитом автором положен принцип максимального соблюдения органо-, а точнее, сфинктеросберегающего (сфинктер Одди) принципа.

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

Практическая и теоретическая значимость исследования не вызывает сомнения. С использованием современных научных методов убедительно показано преимущество временного фактора (длительности описторхозного носительства) перед показателями интенсивности инвазии в качестве прогностического критерия развития описторхозного папиллита.

Автором выявлена сильная прогностическая связь между степенью сужения просвета БСДК и стадией папиллита, что на практике позволяет производить стадирование данной патологии. Обоснованно определён критерий в виде показателя диаметра просвета сосочка, обеспечивающий в клинических условиях возможность дифференцированного выбора лечебной тактики.

На большом клиническом материале обоснована необходимость использования на практике двухэтапного метода лечения пациентов с описторхозным папиллитом, осложненным холангитом, с применением на первом этапе стентирования БСДК. Автором разработана и с хорошим результатом апробирована техника выполнения сфинктеросохраняющей методики эндоскопической баллонной дилатации БСДК. Выработанная тактика позволила достоверно снизить частоту выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии, нарушающей целостность замыкательного аппарата желчевыводящих путей. В основу предлагаемых тактических и технических решений по лечению описторхозного папиллита автором положен принцип максимального использования органо-, а точнее, сфинктеросберегающих, эндоскопических вмешательств.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Материалы работы изложены грамотным литературным и научным языком. Иллюстрированный материал оформлен согласно современным требованиям, информативен, полностью отображает полученные автором данные. В диссертации представлены результаты комплексного, многостороннего изучения обозначенной проблемы. В работе соблюден принцип внутреннего единства, подтверждаемый взаимосвязью поставленных в каждой из трёх частей работы (патоморфологической, экспериментальной и клинической) задач и соответствующих им выводов.

Использованы современные методики сбора и обработки информации. Диссертация построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными. Подробный анализ материала вполне достаточен для выявления научных закономерностей и доказательности полученных результатов. В работе четко сформулированы цель и задачи исследования, которые методически грамотно и последовательно решены и доказаны, отражены в выводах и практических рекомендациях.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом**

Диссертационное исследование Онищенко С.В. «Описторхозный папиллит большого сосочка двенадцатиперстной кишки: патогенетические механизмы, лечебно-диагностический алгоритм», изложено на 420 страницах печатного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических

рекомендаций, списка сокращений и указателя литературы, включает 50 таблиц, 93 рисунка и 32 математические формулы. Библиографический список содержит 455 публикаций, включая 269 отечественных работ и 186 статей иностранных авторов. Диссертационная работа изложена в традиционном стиле, оформлена согласно требованиям ВАК РФ, написана доступным научным языком с хорошим стилем, ее отличает внутреннее единство, все главы четко структурированы. Убедительно обоснована актуальность темы исследования, Четко сформулированы цель и задачи исследования, которые соответствуют содержанию диссертации. Показана научная новизна и практическая значимость работы. Полученные в исследовании данные дополняют современные представления о диагностике и лечении больных с осложненным течением описторхозного папиллита. Отмечена завершенность диссертации в целом, содержание которой полностью отображает полученные в соответствии с поставленными целью и задачами результаты.

### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний по работе нет. В тексте диссертации встречаются отдельные стилистические погрешности, которые не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку работы.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Онищенко Сергея Вальдемаровича на тему «Описторхозный папиллит большого сосочка двенадцатиперстной кишки: патогенетические механизмы, лечебно-диагностический алгоритм», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия, является завершенной и имеющей важное медицинское, социальное и научно-практическое значение для хирургии научно-квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы диагностики и лечения доброкачественных стриктур большого сосочка двенадцатиперстной кишки, вызванных его паразитарными поражениями у



населения, проживающего в эндемичных очагах описторхоза, что соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени согласно п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г. и №748 от 02.08.2016 г.), а её автор достоин присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 - хирургия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.12 - онкология),  
профессор,

Заслуженный деятель науки РФ,

заведующий кафедрой эндоскопии

ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия

непрерывного профессионального образования" Минздрава России

\_\_\_\_\_

Нечипай Андрей Михайлович

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

Подпись д.м.н., профессора Андрея Михайловича Нечипая удостоверяю.

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

Савченко Людмила Михайловна

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Телефон: +7 (499) 252-21-04

Сайт: <http://www.rmapo.ru>

E-mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)

