

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии
им. А.В. Вишневского» Минздрава России
д.м.н., профессор, академик РАН
А.Ш. Ревিশвили
«15» февраля 2019 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы 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 диссертационной работы. Актуальность работы обусловлена распространенностью описторхоза, частотой поражения на его фоне большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) с формированием в итоге его стриктуры и неудовлетворительными результатами лечения. Папиллит БСДК описторхозной этиологии протекает по типу хронического продуктивного воспалительного процесса, последовательно проходящего три стадии развития: аденоматозную, аденофибропластическую и склеротическую, при которых изменения в сосочке характеризуются атрофией эпителиального, мышечного слоёв и замещением их соединительной тканью, что приводит к утолщению стенок, прогрессирующему уменьшению просвета и рубцовой стриктуре БСДК, развитию жёлчной гипертензии, холангиту и прочим осложнениям.

Распространён описторхоз неравномерно, но достаточно широко. В Волго-

Камском водном бассейне пораженность населения составляет 60%, в бассейне Днепра – 60–82%, в очагах Обь-Иртышского бассейна (Томская область, север Тюменской области, Ханты-Мансийский национальный округ) эта цифра достигает от 76% до 100% среди местного населения. Ареалы описторхоза зарегистрированы в странах Европы, Северной Америки, Юго-Восточной Азии, Китае, Японии и др. В настоящее время описторхозом болеют несколько десятков миллионов человек. Две трети мирового ареала возбудителя приходится на территорию России.

Частота поражения желчевыводящих путей (ЖВП) при описторхозной инвазии остается высокой и достигает 80–87%. Развитие стриктур и непроходимости жёлчных путей при описторхозе встречается у 10,6–77,8% инвазированных, изолированный стеноз БСДК – у 8,8%, закупорка жёлчных путей описторхозным детритом – у 20,8%. Основным методом лечения описторхозных стриктур на уровне БСДК в настоящее время является ЭПСТ. Послеоперационная летальность при изолированных стриктурах БСДК составляет 6,2–6,8%, при многоуровневых стриктурах жёлчных протоков – 14,0%, при абсцессах печени – 12,5–15,5%.

В связи с этим, комплексная оценка эффективности различных методов хирургического лечения пациентов со стенозирующим папиллитом описторхозного генеза с использованием миниинвазивных технологий представляется чрезвычайно актуальной.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки. Тема диссертации Онищенко Сергея Вальдемаровича «Описторхозный папиллит большого сосочка двенадцатиперстной кишки: патогенетические механизмы, лечебно-диагностический алгоритм» соответствует пунктам 1, 2 и 4 области исследований: «изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний», «разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» и «экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику». Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности: 14.01.17 – хирургия. Тема диссертации утверждена на

заседании научного проблемного совета №2 ГБОУ ВПО «Сургу-ХМАО-Югры» 08.11.2013 (протокол № 4).

Научная новизна исследования и полученных результатов. На основании сопоставления данных, полученных в результате экспериментальных исследований в условиях *in vivo* и *in vitro* впервые было показано наличие в терминальном отделе БСДК щеле-порового комплекса, образованного складками слизистой оболочки сосочка, доказан фильтрационный механизм прохождения жёлчи через БСДК, описываемый гидродинамическим законом Дарси и объяснён механизм обтурации БСДК мелкими инородными включениями при отсутствии его стеноза.

Морфологические исследования позволили впервые определить степень влияния таких факторов как длительность и интенсивность паразитарной инвазии на развитие описторхозного папиллита и обосновать возможность использования показателя диаметра БСДК в качестве маркера для определения стадийности описторхозного папиллита.

Полученные данные сделали возможным впервые в клинических условиях выполнить прижизненное определение стадии описторхозного папиллита, что позволило осуществить дифференцированный подход к выбору лечебной тактики при описторхозном папиллите в зависимости от стадии заболевания и разработать технологию органосохраняющих вмешательств на БСДК при его описторхозном поражении.

Значимость для науки и практики полученных результатов. В условиях *in vivo* на половозрелых кроликах, инвазированных метацеркариями *opisthorchis felineus*, апробирована экспериментальная модель прогрессирующего стеноза сосочка двенадцатиперстной кишки (ДПК), в результате чего подтверждена её пригодность для использования в экспериментах в качестве указанной модели.

Определена взаимосвязь факторов длительности и интенсивности паразитарной инвазии, а также сила воздействия каждого из них на формирование патологических изменений в тканях сосочка при его описторхозном поражении.

Дебито-манометрические опытные данные, математические расчёты с

использованием гидродинамической формулы Дарси, а также данные морфологических исследований подтверждают существование в канале БСДК поро-щелевого комплекса, образованного складками слизистой оболочки. Его изменяемая просветность при неполном смыкании обеспечивает фильтрационный механизм транзита жёлчи в ДПК, а при полном – осуществляет клапанную функцию по предупреждению развития дуоденобилиарного рефлюкса.

Наличие щеле-порового комплекса в просвете БСДК объясняет также возможность развития закупорки канала сосочка мелкими инородными телами даже при отсутствии стеноза его просвета.

Доказано существование фильтрационного механизма тока жёлчи по дуоденальному сосочку, подчиняющегося закону Дарси и описываемого одноимённым квадратичным уравнением, позволяющим рассчитать реальные размеры пропускного канала БСДК и его дебито-манометрические характеристики.

Определена чёткая корреляция между величиной просвета БСДК и стадиями папиллита, которая позволяет использовать показатель диаметра канала сосочка для прижизненного определения стадии заболевания у больных описторхозом в клинических условиях.

Сравнительный анализ методов диагностики описторхозного папиллита показал явные преимущества эндоскопического УЗИ (эУЗИ), обладающего уникальными возможностями комплексного обследования БСДК, в диагностике изучаемой патологии, в связи с чем метод можно рекомендовать в качестве основного для диагностики папиллита и определения стадии процесса на основании размеров просвета сосочка.

В процессе работы определены чёткие рекомендации по использованию транспапиллярных эндоскопических вмешательств при описторхозном поражении БСДК. Дифференцированный подход к выбору метода коррекции жёлчной гипертензии в зависимости от стадии папиллита позволил улучшить результаты лечения пациентов с данной патологией.

Основным методом лечения холангита, вызванным описторхозным поражением БСДК, является хирургический, при этом показано преимущество

двухэтапной тактики выполнения оперативных вмешательств с использованием малоинвазивных технологий на первом из них.

Разработана и апробирована органосохраняющая технология выполнения эндоскопической баллонной дилатации (ЭБД) БСДК, заключающаяся в создании временной дилатации просвета сосочка. Обеспечение анатомической целостности БСДК позволяет сохранить его уникальный морфофункциональный комплекс для физиологической регуляции транзита жёлчи после купирования воспалительных явлений.

Личный вклад автора. Диссертация является результатом самостоятельной работы автора с литературными источниками и медицинской документацией, последующей формулировкой цели и задач исследования, обоснованием критериев включения и не включения и формированием групп пациентов. Автор провел сравнительный анализ анамнестических и клинко-диагностических показателей, а также результатов лечения в изучаемых группах больных. Проанализированы патоморфологические и экспериментальные данные, полученные на трупном материале (98 вскрытий) и у лабораторных животных (35 половозрелых кроликов). На основании анализа проведенного обследования и лечения 384 пациентов был разработан и обоснован лечебно-диагностический алгоритм оказания помощи больным с описторхозным папиллитом в зависимости от стадии заболевания.

Сбор, анализ, интерпретация, изложение полученных данных, их математико-статистическая обработка, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично. Около трети опубликованных работ по диссертационному исследованию написаны автором лично без соавторства.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты данной диссертационной работы могут быть внедрены и использованы в практике хирургических и эндоскопических отделений стационаров, оказывающих экстренную и плановую помощь больным с данной патологией. Предложенные новые способы диагностики, классификации и коррекции стриктур БСДК на фоне описторхозного папиллита, в первую очередь, должны быть востребованы в тех регионах, которые являются

эндемичными по описторхозу – Ханты-Мансийском автономном округе, Тюменской, Томской, Новосибирской и других областях Обь-Иртышского водного бассейна, а с учетом миграционных процессов – и в других субъектах РФ.

Материалы диссертации могут использоваться в учебном процессе студентов, а также на курсах повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов.

Характеристика публикаций по теме диссертации. Основные результаты диссертационного исследования отражены в 35 научных работах, включенных в РИНЦ, в том числе, в 15 статьях, опубликованных в журналах, включённых в перечень ВАК Минобрнауки РФ

Содержание диссертации и ее завершенность. Диссертация построена по классическому принципу: состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практические рекомендации, списка литературы и приложений. Работа изложена на 420 страницах машинописного текста, иллюстрирована 93 рисунками, содержит 50 таблиц. Список использованной литературы состоит из 455 публикаций – 269 отечественных и 186 зарубежных.

В диссертационной работе обоснована актуальность исследования, представлены направления научных исследований по проблеме описторхозного поражения ЖВП, оговорены основные проблемы в клинической практике, подчеркнута необходимость разработки научно-обоснованного подхода к ведению больных с данной патологией.

В морфологическом блоке автором представлены результаты изучения на трупном материале особенностей морфологии большого сосочка ДПК при описторхозном папиллите, изучены факторы, влияющие на его развитие и возможность использования показателя диаметра БСДК в качестве индикатора стадии папиллита.

В эксперименте на инвазированных животных и искусственной модели дуоденального сосочка дебито-манометрическими исследованиями были показаны особенности пропускной способности последнего в зависимости от стадии папиллита и наличия в жёлчи мелких инородных включений (паразитов). Доказана возможность транзита жёлчи по каналу БСДК по типу

фильтрации (или просачивания) её через складки слизистой оболочки сосочка, описываемого в гидродинамике законом Дарси.

В клинической части исследования автором представлена подробная клиническая характеристика 384 пациентов с описторхозным папиллитом, из которых 317 были прооперированы: 28 – в экстренном порядке, 243 – в плановом, по двухэтапной методике, 46 – также в плановом порядке, но без предварительной декомпрессии жёлчных путей. Проведен сравнительный анализ клиничко-anamнестических факторов и результатов инструментальных методов диагностики у пациентов с описторхозным папиллитом. Также изучена эффективность различных хирургических методик, включая малоинвазивные вмешательства на ЖВП и баллонную дилатацию БСДК.

Автором убедительно показана возможность прижизненной верификации стадий папиллита на основании размеров внутреннего просвета большого сосочка ДПК по данным эндоУЗИ. Представлена обоснованная клиническая классификация описторхозного папиллита.

Большую клиническую ценность представляет разработанная автором оптимальная тактика лечения пациентов с данной патологией, основанная на дифференцированном подходе к выбору методов лечения в зависимости от стадии папиллита. Разработанный алгоритм оперативного лечения с использованием малоинвазивных и органосберегающих технологий позволил снизить число послеоперационных осложнений и летальность у этой категории больных.

Выводы последовательно отражают основные результаты диссертации в соответствии с главами исследования и четко согласуются с поставленными задачами, что свидетельствует о достижении цели диссертационного исследования.

Практические рекомендации, сформулированные автором, позволяют индивидуализировать лечение пациентов в каждой конкретной клинической ситуации, используя имеющиеся на сегодняшний день современные методы диагностики и оперативного лечения.

В приложениях приведены все исходные данные и полученные результаты, подтверждающие достоверность исследований и позволяющие

воспроизвести, проведенные автором расчёты.

Все главы диссертации хорошо иллюстрированы, содержат оптимальное количество таблиц, диаграмм и математических формул. Статистический анализ полученных результатов соответствует требованиям медицинской статистики.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертационная работа базируется на фундаментальных исследованиях и современном состоянии проблемы описторхозного поражения ЖВП, большого сосочка ДПК и их осложнений, построена на анализе морфологического, экспериментального и клинического материала с современных позиций и требований медицинской науки. Используются современные методики сбора и обработки информации. В работе четко сформулированы цель и задачи исследования, которые методически грамотно и последовательно решены, доказаны и отражены в выводах и практических рекомендациях.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Следует отметить большой объем обзора литературы и обилие литературных источников, что в целом не умаляет ценности диссертационного исследования. Работа написана стилистически грамотно и с интересом читается.

Заключение. Диссертация Онищенко Сергея Вальдемаровича на тему: «Описторхозный папиллит большого сосочка двенадцатиперстной кишки: патогенетические механизмы, лечебно-диагностический алгоритм», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия, является завершённой научно-квалификационной работой, имеющей важное медицинское и социальное значение, в которой решена актуальная научная проблема – повышение эффективности хирургического лечения стриктур большого сосочка ДПК воспалительного генеза, вызванного описторхозной инвазией, что имеет важное значение для практического здравоохранения. По своей актуальности, объёму проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Онищенко Сергея Вальдемаровича соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а сам автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы обсужден на заседании проблемно комиссии по хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, протокол № 3 от «15» февраля 2019 г.

**И/о зав. онкологическим отделением
хирургических методов лечения и
противоопухолевой лекарственной терапии
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии
им. А.В. Вишневского» Минздрава России,
доктор медицинских наук
по специальности
14.01.17 - хирургия**

Козлов Илья Анатольевич

117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27.

Телефон: +7(499)2397290

Сайт: <http://www.vishnevskogo.ru>

E-mail: vishnevskogo@ixv.ru

Подпись доктора медицинский наук Козлова И.А.

«ЗАВЕРЯЮ»

**Ученый секретарь ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр хирургии
им. А.В. Вишневского» Минздрава России,
доктор медицинских наук**

Степанова Юлия Александровна