

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе и  
инновационному развитию ФГБОУ ВО  
«Московский государственный медико-  
стоматологический университет имени  
А.И. Евдокимова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
д.м.н., профессор



Н.И. Крихели

2020 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Ефремова Константина Николаевича на тему: «Риски развития проблемных событий и шансы благоприятного исхода при комплексном хирургическом лечении несформированного тонкокишечного свища», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 - хирургия**

#### Актуальность темы

В числе проблемных патологий, с которыми нередко встречается абдоминальный хирург, особое место занимает тонкокишечный свищ. Его появление чревато, как правило, большими потерями кишечного химуса, которые сопряжены со стремительным формированием в организме дефицита питательных веществ, водно-электролитного дисбаланса и полиорганной дисфункции. Именно они, в конечном счёте, определяют ход заболевания и вероятность выздоровления пациента. На протяжении многих десятилетий летальность при данном патологическом состоянии достигает 50% и более. Многие авторы, занимающиеся этой проблемой, предлагают использовать оперативную тактику, которая таит опасность повторного образования свищей, поскольку выполнение операции происходит в неблагоприятных условиях. Это ограничивает использование подобной тактики лечения больных с тонкокишечным свищом.

Методы консервативного ведения предполагают забор истекающего через свищ химуса и его возвращение в желудочно-кишечный тракт. Они весьма трудозатратны, и их использование в хирургической практике справедливо рассматривается в качестве половинчатого решения проблемы. При кишечном свище патогенетически оправданным представляется создание такой ситуации, когда сокращается ток содержимого по

свищевому ходу, создавая благоприятные условия для спонтанного закрытия фистулы. Исходя из этого привлекательным выглядят рекомендации использовать октреотид для решения подобных проблем. Изложенные обстоятельства служат веским аргументом в отношении того, чтобы обратить пристальное внимание на другой важный аспект ведения больных с данной патологией – необходимость прогнозировать течение болезни и предвидеть риски развития неблагоприятных событий. Указанные проблемы являются объектом пристального внимания диссертации Ефремова К.Н., что позволяет сделать заключение об актуальности темы данного исследования.

Тема диссертации входит в план научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

В работе впервые дана сравнительная характеристика клинических, клиничко-лабораторных показателей, а также параметров гемобиохимического профиля и структуры полиорганной дисфункции, которые анализированы в динамике с учетом лечебной тактики ведения тонкокишечного свища. Посредством методов статистического моделирования рисков и шансов выявлен ряд прогностических критериев необходимости оперативного вмешательства и вероятности летального исхода, уровень значимости которых зависит от избранного способа лечения изучаемой патологии. Анализирована клиническая результативность использования октреотида в комплексном хирургическом лечении несформированной тонкокишечной фистулы. Метод многомерного моделирования позволил определить максимальную прогностическую весомость периодов трехэтапной модели исследования, с помощью которой можно достоверно предвидеть развитие неблагоприятных событий при лечении несформированного тонкокишечного свища. В ходе исследования разработана «Программа оценки рисков развития неблагоприятных событий при лечении тонкокишечного свища», способствующая прогнозировать неблагоприятный исход в зависимости от выбранной тактики лечения несформированного тонкокишечного свища (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2019665443 от 22.11.2019).

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

Характеристика ведущих клиничко-лабораторных параметров позволяет отслеживать динамику изменения статуса больного на протяжении всего периода наблюдений. Биохимические показатели в составе гемобиохимического профиля являются верным средством объективизации течения болезни. Графический способ подачи материала способствует комфортному мониторингу изменений важнейших индикаторов внутренней среды организма. Анализ этих параметров помогает отследить изменения полиорганной дисфункции в виде ее трехстадийной динамики (компенсации, субкомпенсации и декомпенсации). Высокий прогностический потенциал трехэтапного дизайна подтверждается процедурой многомерного статистического моделирова-

ния, где наибольшей прогностике касательно вариантов исхода заболевания (невозможность спонтанной ликвидации фистулы, высокий риск летального исхода) отвечает второй этап. Включение октреотида в схему комплексного лечения позволяет минимизировать необходимость хирургической ликвидации кишечной фистулы, а также снизить летальность в 2,4 раза.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций**

Выдвинутые в диссертационном исследовании научные положения, выводы и практические рекомендации базируются на результатах обследования и лечения 69 пациентов, имевших свищ тонкой кишки. Проведён сравнительный анализ особенностей лечения больных с тонкокишечной фистулой в динамике в зависимости от его тактики. При этом оцениваемые группы были сопоставимы по основным клинико-статистическим параметрам. Выбранный перечень методик исследования, в том числе ведущие способы статистической обработки данных, современны и информативны. Отсюда следует, что репрезентативность представленного клинического материала, а также статистическая объективность проведённого медико-биологического исследования обеспечивают достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, формулируемых в данном диссертационном исследовании.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследования целесообразно использовать в клинической практике при лечении пациентов с наружным несформированным свищом тонкой кишки в условиях общехирургического стационара. Основные положения работы могут быть использованы в медицинских вузах при изучении соответствующих нозологий на кафедрах хирургического профиля в системе послевузовского образования. Целесообразно применение методических рекомендаций для врачей хирургических специальностей.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционной схеме. Она изложена на 149 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Указатель литературы содержит 209 источников, включая 142 работы отечественных и 67– зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 22 рисунками и 2 клиническими наблюдениями.

Введение лаконично, но емко отражает актуальность выбранной темы исследования, а также ее цель и задачи. Четко обозначены новизна, положения, выносимые на защиту и практическая значимость работы. Дальнейшее знакомство с данным разделом дает убедительное представление о том, что вопрос о внедрении результатов и их апробация проработан в достаточном объеме и имеет позитивную оценку в научной среде. Личный вклад автора в

проводимое исследование приемлем и не вызывает сомнений. По теме диссертации имеется 12 научных трудов, в том числе 4, рекомендуемых в издательстве ВАК, и 1 монографию.

Обзор литературы проведён с использованием источников, опубликованных преимущественно за последние 10 лет. В нем автор всесторонне рассматривает важнейшие аспекты проблемы, анализ которых обнажает множество противоречий в вопросах, касающихся методов лечения кишечного свища. В частности, много спорных моментов по применению обтурационных средств. Здесь же автор анализирует информацию по использованию октреотида в хирургической практике. Отмечается, что сфера применения препарата находится, главным образом, в плоскости патологии органов панкреатобилиарной системы, подчеркивая явную недооцененность октреотида в вопросе лечения свищей тонкой кишки. Последнее обстоятельство побудило автора инициировать работу именно по данному направлению.

Вторая глава отражает характеристику клинических наблюдений, методов обследования и лечения. Работа структурирована традиционно. В нее вошли 69 пациентов с тонкокишечным свищом в период с 1988 по 2018 годы. В основной группе, состоявшей из 28 человек, помимо общепринятого комплекса лечебных мероприятий, применяемый в группе контроля, использовали октеротид. Представленный материал является репрезентативным и вполне достаточным для проверки научных гипотез и получения объективных выводов. В этой же главе представлены методы исследования в виде последовательного изложенного клинико-лабораторного комплекса, позволяющего оценить незримые патологические сдвиги, происходящие в организме на фоне водно-электролитных потерь при продолжительном истечении кишечного содержимого через свищ. Особый интерес вызывают переложенные автором оригинальные способы оценки состояния жизненно важных органов и систем в виде изучения гемобиохимического профиля и анализа полиорганной дисфункции. Ключевую роль в исследовании играют также методы статистической обработки данных и моделирования, позволяющие давать максимально объективную характеристику изучаемым явлениям, что выводит подобные методики в ранг ценных научных инструментов.

Третья глава иллюстрирует собственные исследования автора в отношении традиционного подхода к лечению тонкокишечного свища. Применяя трехэтапный дизайн исследования и отслеживая динамику изменений базовых клинических, клинико-лабораторных методов исследования, что к заключительному рубежу наблюдения выраженность полиорганной дисфункции у 19 пациентов, лечившихся традиционно (46,3% от исходного состава группы, поскольку к этому времени 17 человек умерло и 5 выписано в связи с выздоровлением). Настораживает тот факт, на протяжении длительного времени всё ещё сохраняется высокий процент пациентов, у которых имеется декомпенсация полиорганной дисфункции, и перспективы их выздоровления весьма сомнительны.

В четвертой главе автор рассматривает результаты лечения тонкокишечного свища на фоне использования октреотида. При этом установлено, что на финальном рубеже исследования имеет место более позитивная характеристика полиорганности. В подавляющем большинстве наблюдений (80%) она отсутствовала, а у остальных пациентов она соответствовала компенсированной и субкомпенсированной стадии развития. Позитивность клинического успеха октреотида подтверждается сокращением числа случаев, когда для решения проблемы существования тонкокишечного свища требуется оперативное вмешательство, а летальностькратно уменьшается.

Пятая глава посвящена статистическому обоснованию клинических результатов путем применения методов математического моделирования. Его суть сводится к выявлению прогностических критериев с учетом двух вариантов развития событий при тонкокишечном свище: вероятность хирургической ликвидации фистулы (первая модель) и риск летального исхода (вторая модель). Установлено, что при традиционной тактике наблюдается неуклонный рост количества предикторов, указывающие на необходимость оперативного пособия и высокие риски летального исхода у пациентов. На фоне октреотида наблюдается обратная ситуация: число тревожных сигналов минимально на втором этапе исследования, а к концу наблюдений они вовсе исчезают. Используя ряд методик логистической регрессии, а также ROC-анализ, автор приходит к выводу о том, что прогностическая ценность построенной модели особенно очевидна на промежуточном этапе (5-7 сутки). В целом, качественный и количественный анализ выявленных предикторов свидетельствует, что в сравнении с традиционным лечением на фоне октреотида существенно минимизируются риски развития неблагоприятных событий и сокращается вероятность летального исхода с 41,5 до 17,9%.

В заключение диссертации отражены основные положения работы и подводятся краткие итоги проведенного исследования.

Выводы проистекают из содержания диссертации. Они соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам. Практические рекомендации клинически актуальны, поскольку доказывают полезность октреотида при лечении тонкокишечного свища.

Результаты исследования неоднократно обсуждались на хирургических форумах различного уровня и достаточно полно изложены в 12 печатных работах, в том числе 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук, и в монографии. Получено свидетельство о государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ №2019665443.

Автореферат соответствует содержанию диссертации и отражает основные его положения.

Принципиальных замечаний по представленной работе не возникает.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Ефремова К.Н. на тему «Риски развития проблемных событий и шансы благоприятного исхода при комплексном хирургическом лечении несформированного тонкокишечного свища», является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи абдоминальной хирургии - улучшение результатов лечения больных с несформированным свищом тонкой кишки. Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, которые представлены в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 № 1168), а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 - хирургия.

Работа обсуждена на заседании кафедры факультетской хирургии № 1 Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России (протокол № 6 от 01 декабря 2020 г.).

Заведующий кафедрой факультетской хирургии №1  
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-  
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,  
профессор

О.Э. Луцевич

Подпись профессора О.Э. Луцевича «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-  
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор

Ю.А. Васюк

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России,  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20 стр. 1