

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой последипломного образования врачей департамента профессионального образования ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России Нечипая Андрея Михайловича о диссертационной работе Ваганова Юрия Евгеньевича на тему: «Мукозэктомия в лечении больных с доброкачественными эпителиальными новообразованиями ободочной кишки», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.9 Хирургия.

Актуальность темы диссертации

В настоящее время, согласно данным отечественных и зарубежных авторов, значительно увеличилась выявляемость доброкачественных эпителиальных новообразований толстой кишки, включая обладающие склонностью к злокачественной трансформации морфологические формы (аденомы, зубчатые аденомы), которые при несвоевременном выявлении могут реализовать свой злокачественный потенциал, переродившись в карциномы. По этой причине абсолютно оправданной является тактика, направленная на своевременное выявление, идентификацию таких новообразований с последующим их малоинвазивным удалением, что является эффективным и действенным способом профилактики рака толстой кишки. Такие возможности, начиная от скрининга с привлечением широкого контингента населения определенного возраста, а также от обследования пациентов, предъявляющих характерные жалобы, и вплоть до профилактического иссечения обнаруженных доброкачественных эпителиальных неоплазий и последующего мониторинга, предоставляет современная диагностическая и интервенционная эндоскопия экспертного уровня. Арсенал возможностей внутрипросветной эндоскопической хирургии в данном контексте представлен тремя основными методиками: мукозэктомией, диссекцией в подслизистом слое и традиционной полипэктомией. Каждая из методик обладает как определенными достоинствами, так и недостатками. К достоинствам методик относят

малоинвазивность, радикальность, низкую частоту осложнений, воспроизводимость, повторяемость и др.; среди недостатков – зависимость от уровня материально-технической базы ЛПУ, высокая стоимость эндоскопического оборудования и инструментария, возможность развития отсроченных осложнений (кровотечение, перфорация полого органа), и др.

Диссертационная работа Ваганова Ю.Е. посвящена актуальной проблеме – оценке роли и места методики мукозэктомии в колопроктологической практике. Приводимые в литературе данные часто основаны на исследованиях низкой степени доказательности, с малым количеством учитываемых факторов, либо посвящены только одному из способов внутрипросветной эндохирургии доброкачественных эпителиальных новообразований толстой кишки. Отсутствие сведений о результатах сравнительных исследований нередко становится причиной выбора неадекватной методики эндоскопического вмешательства исключительно на основании личных предпочтений хирурга. Это, в свою очередь, приводит к увеличению частоты нерадикальных операций и/или осложнений, сопряженных с ошибочно принятым решением.

Несмотря на длительность клинического применения, методика мукозэктомии до настоящего времени изучена недостаточно, особенно в части факторов риска, ограничивающих её широкое использование. Ранее, в связи с безальтернативностью методики мукозэктомии, обусловленной отсутствием в арсенале интервенционной эндоскопии конкурирующей с нею диссекции опухоли в подслизистом слое, эта сторона проблемы не изучалась. Сейчас же, в современных условиях, проведение автором факторного анализа позволяет получить ответы на прежде не изученные вопросы.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе проведен метаанализ опубликованных результатов множества исследований, включая мультицентровые, сравнивающих методики эндоскопических операций (мукозэктомии и диссекции в подслизистом слое) выполненных по поводу аденоматозных

новообразований толстой кишки. Этот раздел диссертации представляет собой ранее не применявшуюся в качестве компонента диссертационного исследования инновацию. Эффективно использован ранее опубликованный в авторитетных источниках важный предшествующий мировой опыт, полученный иными исследователями при изучении важной научной проблемы, положенной Ю.Е. Вагановым в основу своей научно-квалификационной работы. Эта инновация избавила автора от необходимости «ломиться в уже открытую дверь», повторяя уже предпринятые другими и принесшие вызывающие доверие результаты действия, а, так же, предоставила возможность объективно оценить необходимую мощь предстоящего исследования и, наконец, способствовала успешному решению поставленных автором задач.

Впервые в отечественной клинической практике Ю.Е. Вагановым произведено прямое сравнение непосредственных и отдаленных результатов применения традиционной полипэктомии, мукозэктомии и эндоскопической диссекции в подслизистом слое у пациентов с доброкачественными эпителиальными неоплазиями ободочной кишки. На основании этого анализа определены границы рационального применения каждой из конкурирующих методик. Своевременность такого анализа обусловлена закономерными изменениями тактики клинического ведения пациентов в связи с быстрым развитием материально-технической и технологической базы клинической эндоскопии, пополняющим арсенал возможностей малоинвазивной внутрипросветной эндоскопической хирургии.

Впервые в отечественной клинической практике предпринят факторный анализ риска рецидива аденом толстой кишки после применения каждой из сравниваемых эндоскопических внутрипросветных интервенционных методик. Установлена частота местного рецидива аденом после применения каждого из альтернативных способов их эндоскопического удаления, при этом определены независимые факторы риска возникновения рецидивных опухолей. Оценка достоинств и недостатков сравниваемых методик

положена в основу при внедрении в практику разработанной автором и статистически выверенной Номограммы – инструмента для предсказательного моделирования риска развития рецидивной опухоли и выбора адекватной методики удаления последней в каждом конкретном случае.

Степень завершенности и качество оформления работы

Диссертационная работа Ваганова Ю.Е. выполнена на современном научно-методическом уровне, является грамотно спланированным научно-квалификационным исследованием, имеющим доказательную базу, полученную в результате анализа и статистической обработки достаточного по объему клинического материала.

Диссертация построена по традиционной модели, включает в себя введение, 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы из 13 отечественных и 194 зарубежных источников, изложена на 152 страницах машинописного текста. В диссертации имеется 17 таблиц и 35 рисунков.

Содержание работы

Введение подробно, раскрывает тему проведенного на современном уровне исследования, актуальность которого очевидна. Цель и задачи, сформулированные автором, конкретны и адекватны, выводы соответствуют поставленным задачам.

Первая глава: «Мукозэктомия в лечении больных с эпителиальными доброкачественными новообразованиями ободочной кишки (обзор литературы)» — 45 стр. машинописи. Всесторонне рассмотрены все аспекты проблемы эндоскопической диагностики и лечения доброкачественных эпителиальных новообразований ободочной кишки, в том числе в части скрининга колоректального рака. Представлены современные классификации эпителиальных образований толстой кишки с позиций их влияния на выбор рациональной лечебной тактики; на основании анализа множества

литературных источников охарактеризованы возможные интра- и послеоперационные (отсроченные) осложнения мукозэктомии и других способов эндоскопической эксцизии эпителиальных новообразований, риски нерадикального удаления последних и развития рецидивных новообразований. Замечаний по главе не имею.

Вторая глава: «Мукозэктомия и диссекция в подслизистом слое в лечении доброкачественных эпителиальных новообразований ободочной кишки. Метаанализ.» — 10 стр. машинописи. Впервые в нашей стране автором проведен подробный метаанализ научных публикаций, сравнивающих возможности, факторы риска и осложнения мукозэктомии и диссекции в подслизистом слое. Инновационные и информационные достоинства главы охарактеризованы мною выше (в разделе «Научная новизна исследования»). Замечаний по главе не имею.

Третья глава: «Характеристика клинических наблюдений. Методы исследования» на 12 стр. машинописи. Представлена общая характеристика клинического материала, охарактеризованы диагностические и интервенционные эндоскопические методики, примененные при проведении диссертационного исследования, дизайн диссертации, описаны методы статистической обработки результатов исследования. Принципиальных замечаний по главе не имею.

Четвертая глава: «Технические особенности выполнения эндоскопических операций на ободочной кишке» на 11 стр. машинописи. Подробно изложена техника проведения мукозэктомии, диссекции в подслизистом слое и классической полипэктомии, охарактеризованы способы подготовки и оценка качества подготовки толстой кишки к проведению эндоскопического вмешательства. Замечаний по главе не имею.

Пятая глава: «Непосредственные результаты мукозэктомии» — 14 стр. машинописи. Представлен анализ результатов применения методики мукозэктомии в лечении пациентов с доброкачественными эпителиальными неоплазиями ободочной кишки, охарактеризована структура и частота

возникновения послеоперационных осложнений, нежелательных побочных эффектов методики. Оценены факторы риска развития постполипэктомического синдрома, интраоперационного и отсроченного кишечного кровотечения из ложа удалённой опухоли, перфорации полого органа и перитонита в результате выполнения мукозэктомии. Изучены факторы риска в случаях, когда опухоль удалялась путём мукозэктомии, но не единым (в идеале) блоком, а по фрагментам, что в свою очередь определяет возрастающий риск нерадикального удаления новообразования и высокую вероятность развития рецидивной опухоли. В этой же главе все оговоренные выше особенности результатов применения методики мукозэктомии оценены в сравнении с результатами применения конкурирующих с нею методик диссекции опухоли в подслизистом слое и традиционной полипэктомии. Принципиальных замечаний по главе не имею.

Шестая глава: «Отдалённые результаты лечения» — 11 стр. машинописи. Представлен анализ отдаленных результатов мукозэктомии в сравнении с отдаленными результатами лечения пациентов контрольных групп, где эпителиальные новообразования ободочной кишки были удалены путём, соответственно, традиционной полипэктомии и диссекции в подслизистом слое. В качестве критерия оценки качества проведенного лечения использован показатель частоты возникновения рецидива эпителиальной опухоли в области послеоперационного рубца. Оценены факторы, обуславливающие риск развития рецидива опухоли. Определено, что при планировании внутрипросветного удаления доброкачественной эпителиальной опухоли, должно быть учтено возможное влияние установленных настоящим исследованием факторов риска развития рецидивного образования, и что это влияние может быть нивелировано рациональным выбором методики эндоскопической эксцизии. Принципиальных замечаний по главе не имею.

Заключение — (8 стр. машинописи), представляет собой краткое, но содержательное изложение основных результатов диссертационного исследования, замечаний не вызывает.

Выводы, основанные на результатах проведенной работы, соответствуют поставленным задачам, констатируют достижение автором цели исследования.

Практические рекомендации отражают основные ключевые результаты диссертационной работы, относящиеся к применению в практической деятельности принципов выбора адекватной для конкретной клинической ситуации методики удаления доброкачественных эпителиальных новообразований толстой кишки, обеспечивающих безопасность и эффективность лечения пациентов в специализированных подразделениях колопроктологического профиля.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и рекомендаций

Сформулированные автором выводы обоснованы, соответствуют цели и задачам, поставленным перед исследованием. Достоверность оценки полученных результатов обеспечена применением современных адекватных методик статистической обработки, рекомендованных для использования в медицинских научно-клинических проектах. Практические рекомендации корректны, соответствуют полученным результатам и могут быть использованы в реальной клинической практике.

Таким образом, результаты, выводы и рекомендации, изложенные в диссертационной работе Ваганова Ю.Е., являются обоснованными и достоверными.

Теоретическая и практическая значимость работы

Диссертационной работой Ваганова Ю.Е. продемонстрирована высокая эффективность и безопасность мукозэктомии — одной из числа конкурирующих методик эндоскопического внутрисветного удаления

доброкачественных эпителиальных новообразований ободочной кишки. В работе четко определены возможности, достоинства и ограничения этой методики. Дана оценка методике мукозэктомии и показаний к её применению по сравнению с диссекцией в подслизистом слое и традиционной полипэктомией. Рекомендовано применение мукозэктомии, как основной методики удаления эпителиальных новообразований толстой кишки размерами от 10 до 25 мм, обеспечивающей наименьшую частоту послеоперационных осложнений и лучший прогноз на безрецидивную выживаемость.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертации используются в работе отделения эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, применяются отделом эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и эндоскопического отделения ГКБ № 31 ДЗ г. Москвы, включены в обучающие программы кафедры эндоскопии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Замечания по диссертации

Имею ряд замечаний, относящихся к представлению материалов и оформлению работы.

1. По разделу «Положения выносимые на защиту»: избыточное количество Положений.

В рекомендациях, относящихся к структуре и оформлению диссертационных работ, отсутствует требование о необходимости формулирования положений, выносимых на защиту, по каждой задаче исследования, как это имеет место в диссертации Ю.Е. Ваганова. Положений может быть от одного до нескольких, выражающих важнейшие и неоспоримые, не зависящие от каких-либо влияний результаты выполненной научно-исследовательской работы.

В данной же диссертации заявлены 9 Положений по числу задач исследования и логично связанных с последними:

Положения 1, 2 и 4 имеют разное текстовое наполнение, но по своей сути выражают одну и ту же мысль.

1. Мукозэктомии является адекватной методикой эксцизии аденом ободочной кишки, не превышающих в размере 25 мм, которые могут быть удалены единым блоком.

2. Методика мукозэктомии не позволяет радикально удалять en-bloc новообразования размерами более 25 мм.

4. Размер новообразования более 25 мм – единственный установленный значимый фактор риска фрагментации операционного препарата (ОШ = 18,1; 95% ДИ = 8,5-38,5).

Из этих трёх «положений» можно было сформулировать одно-единственное, но содержащее исчерпывающую полноту необходимых данных, придающую ему признак непреложности.

Точно так же можно было объединить в единственное, но весомое, Положение соответствующего содержания три из 9-ти положений, сформулированных автором для каждой из трёх конкурирующих методик, отображающих риски вынужденного удаления эпителиальных новообразований не единым блоком, а по фрагментам.

Ну и, конечно же, из аналогичных соображений ещё три из 9-ти положений, можно было объединить в единственное, относящееся к минимизации риска развития рецидивной опухоли положение, путём отображения предпочтений, отдаваемых в конкретных клинических условиях той или иной из трёх исследованных автором методик.

2. По разделу «Выводы»

Вывод №4 в авторской формулировке:

«При сравнении непосредственных результатов мукозэктомии и диссекции в подслизистом слое сопоставимых по размерам доброкачественных эпителиальных новообразований до 4 см в диаметре, выявлены статистически значимые различия в частоте послеоперационных осложнений между методиками (ОШ = 2,3; 95% ДИ = 1,1 – 5,0, $p = 0,03$). ...»

нельзя считать завершенным, поскольку различия между сравниваемыми методиками мукозэктомии и диссекции в подслизистом слое обозначены и оценены, но не указано какая из них обладает установленными достоверными преимуществами по результатам сравнительной оценки. Иных замечаний по выводам диссертации не имею.

3. По разделу «Практические рекомендации»

Первый пункт этого раздела («1. Традиционная полипэктомия является адекватной методикой удаления новообразований, не превышающих 1 см ...») по своему содержанию практической рекомендацией не является.

В целом, сделанные замечания не критичны для общей положительной оценки научно-практических результатов диссертационной работы.


Заключение

Диссертационная работа Ваганова Юрия Евгеньевича: на тему «Мукозэктомия в лечении больных с эпителиальными новообразованиями ободочной кишки», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-практической работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение крупной научной проблемы, относящейся к оценке роли, места и значения современных эндоскопических внутрипросветных операций в лечении больных с доброкачественными эпителиальными новообразованиями ободочной кишки и имеющей важное научно-практическое значение для хирургии.

Таким образом, диссертация Ваганова Юрия Евгеньевича «Мукозэктомия в лечении больных с доброкачественными эпителиальными новообразованиями ободочной кишки» по важности цели, сложности решенных задач, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полностью соответствует всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений

Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024, от 01 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 г. №426)», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата/доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Заведующий кафедрой последипломного образования
врачей Департамента профессионального образования
централизованных вспомогательных подразделений
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России,
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор



А.М. Нечипай

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.М. Нечипая заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,

К.М.Н.

« 28 » сентября 2021 г.



И.Ю. Кубасова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения
Российской Федерации.

Адрес: 115478, г. Москва, ул. Каширское шоссе, дом 24

Тел.: 8-499-324-15-30

Mail: kanc@ronc.ru

Сайт: www.ronc.ru