

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора, доктора медицинских наук, член-корреспондента РАЕН, Заслуженного врача Российской Федерации и Республики Татарстан, заведующего кафедрой неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Центра медицины и фармации Высшей школы медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанского (Приволжского) федерального университета» Анисимова Андрея Юрьевича на диссертационную работу Бударева Вадима Николаевича на тему: «Лечение и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9 - хирургия

Актуальность темы

Портальная гипертензия - гемодинамическая аномалия в виде хронического подъема давления в сосудах портальной венозной системы, ведущая к потенциально опасным для жизни осложнениям, включая кровотечение из варикозных вен пищевода, была и остается в центре внимания хирургов. Одно упоминание о портальном кровотечении - основном, но, как правило, запоздалом показанием к хирургическому лечению, вызывает абсолютно противоположные эмоции у врачей, встретившихся с ним на своем профессиональном пути. От пьянящего предчувствия возможности эффективно применить свой багаж знаний и клинического опыта, до липкого страха от фатальной безысходности и бесперспективности в попытках спасения жизни пациента.

Как известно в 70% случаев причиной развития внутрипеченочной портальной гипертензии у взрослых является цирроз печени, как конечная стадия многих хронических диффузных ее заболеваний. Анализ динамики актуальных статистических данных, характеризующих показатели заболеваемости населения Российской Федерации циррозом печени, с одной стороны, свидетельствует о неблагоприятной эпидемиологической ситуации с выраженной тенденцией к росту и заболеваемости и смертности в наиболее трудоспособных возрастных группах населения. Так по данным ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, в 2022 году в целом по Российской Федерации было зарегистрировано 113 929 больных циррозом печени или 77,7 на 100 тыс. всего населения, а в 2023 году уже – 117 315 или 80,1 соответственно. В Республике Татарстан эти цифры составили 3 132 (78,3) и 3 297 (82,4), а в Ярославской области – 716 (59,7) и 768 (64,3) соответственно. В Республике Татарстан в течение последних десяти лет коэффициент смертности при циррозе печени

вирусной этиологии вырос с 12,2 до 18,9, составив в среднем 15,4 на 100 тыс. всего населения, а при циррозе печени алкогольной этиологии — с 0,98 до 6,83, составив в среднем 3,6 на 100 тыс. населения. С другой стороны, всеобщее постарение населения привело к тому, что общие хирурги в основном имеют дело с больными циррозом печени с коморбидным фоном на высоте варикозного кровотечения в стадии сосудистой или печеночной декомпенсации. Такие больные требуют мультидисциплинарного подхода в выборе лечебно-диагностической программы.

Как подтверждает клиническая практика последних трех десятилетий, единственным радикальным методом лечения цирроза печени является ее трансплантация. Однако, к великому сожалению, в современных условиях экономического развития государства решить проблему портальной гипертензии в исходе цирроза печени только ее трансплантацией не возможно. Таким образом, абсолютно ясно, что больного портальной гипертензией нельзя лечить шаблонно. Однако единой программы лечения подобных больных в России до сих пор не выработано. Приведенный в отдельных работах алгоритм лечебных действий при кровотечениях у больных портальной гипертензией в исходе цирроза печени с предпочтением либо эндоскопическим, либо медикаментозным, либо рентгенэндоваскулярным, либо хирургическим методам гемостаза, дискутабелен прежде всего в аспекте очередности и объеме гемостатических пособий. В результате ежегодно сотни пациентов возвращаются в отделения неотложной хирургии с новыми эпизодами кровотечения и печеночной недостаточностью. Именно поэтому семинар Baveno VI (2015) был назван «Стратификация риска и индивидуализация лечения портальной гипертензии». Не случайно в последнее время мы являемся свидетелями пристального интереса к данной проблеме со стороны исследователей и практикующих врачей. Об этом говорят публикации на страницах журнала «Анналы хирургической гепатологии»; материалы XII Конференции хирургов - гепатологов России и стран СНГ (Ташкент, 2005); XVII Международного Конгресса хирургов - гепатологов стран СНГ (Уфа, 2010); XIX Международного конгресса «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» (Иркутск, 2012); XXII Международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Ташкент, 2015); XII, XIII, XIV, XV съездов хирургов России. В решениях этих форумов проблемы выбора оптимальных режимов лечебно-диагностической программы при внутрипеченочной портальной гипертензии в исходе цирроза печени, осложненной кровотечением из варикозных вен пищевода, отнесены к вопросам, требующим дальнейшего изучения в доказательных многоцентровых исследованиях. Решение этих проблем составляет актуальную задачу клинической хирургии.

Исходя из вышеобозначенных позиций, появление комплексного клинико-экспериментального исследования, направленного на глубокую научную проработку вопросов улучшения результатов хирургического лечения больных клинически значимой портальной гипертензией в исходе цирроза печени, осложненной кровотечением из варикозных вен, путем улучшения прогнозирования возникновения таких кровотечений и совершенствования способов гемостаза, нам представляется как нельзя более своевременным и необходимым. Все сказанное объясняет высокую актуальность выбранной автором темы, как в теоретическом, так и в практическом аспектах, и предопределяет большой интерес к диссертации со стороны клиницистов, в частности общих хирургов и хирургов гепатологов.

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

Диссертационная работа представляет собой клинико-экспериментальное ретроспективно-проспективное исследование на основе патентных научных разработок. Для обоснования научных положений, выводов и рекомендаций автор комплексно подошел к достижению сформулированной цели исследования и решению вытекающих из неё задач. Обоснованному и однозначному формулированию цели предшествует тщательный анализ современного состояния проблемы лечения кровотечений, вызванных портальной гипертензией в исходе цирроза печени. Литературный обзор стал продуктом изучения 329 источников, в том числе 152 отечественных и 177 зарубежных, опубликованных преимущественно в последние годы. Научные положения, сформулированные диссертантом, увязывают задачи диссертационного исследования с полученными результатами и клинической применимостью каждого из них. Выводы адекватны решаемым задачам, практические рекомендации являются полезными инструментами, применение которых в медицинских организациях, занимающихся лечением этой сложной категории больных, может способствовать улучшению результатов. Сопоставимость клинических групп позволила соискателю объективно проанализировать полученные результаты. А обработка данных с использованием современных инструментов статистического исследования явилась основанием для того, чтобы признать полученные результаты легитимными и убедительными.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Выполнению собственных исследований предшествовал тщательный анализ публикаций ведущих отечественных и иностранных специалистов, чем автор обеспечил теоретическую и методологическую базу, реализованную не только оформлением литературного обзора, но и четкой структурой проведения непосредственно данного

исследования. Благодаря этому диссертантом разработан и реализован дизайн настоящего диссертационного исследования. Сопоставление результатов исследований других специалистов в области хирургии осложненной портальной гипертензии с собственными данными, полученными в ходе решения задач настоящей диссертации, подтвердило как актуальность оппонируемой диссертации, так и новизну её научных положений, выводов и рекомендаций.

Полученные соискателем результаты и выводы достоверны. Это обусловлено, во - первых, тем, что в работе применено помимо традиционных общеклинических, лабораторных и инструментальных методов обследования удачное сочетание современных, объективных и высокоинформативных инструментальных методов контроля за гомеостазом. Во - вторых, достаточным по объему экспериментальным: 20 домашних свиней породы «Крупная белая», весом от 30 до 35 кг, и клиническим: результаты ретроспективного анализа 366 медицинских карт стационарных больных и проспективного исследования результатов лечения 102 больных с варикозными кровотечениями, осложнившими клиническое течение портальной гипертензии в исходе цирроза печени различного генеза, материалом. В - третьих, использованием для обработки полученных результатов адекватных методов математической статистики на основе t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни, критерия Краскела-Уоллиса, критерия Chi-square Пирсона, коэффициента корреляции r_{xy} Пирсона, коэффициента вариации.

Научная новизна

Автор обладает результатами анализа экспериментального ($n=20$) и клинического ($n=468$) материала, соответствовавшими критериям включения, позволившими обосновать основные научные положения исследования. В диссертации В.Н. Бударева привлекают несколько принципиально важных позиций, убедительно заявленных диссертантом. Прежде всего, на наш взгляд, представляется абсолютно обоснованным изучение возможности прогнозирования высокой угрозы кровотечений из вен пищевода при циррозе печени по уровню про- и противовоспалительных цитокинов крови. При этом соискателем выявлены ключевые клинические, и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода кровотечения из варикозных вен пищевода. Второе принципиальное положение заключается в разработанном автором устройстве, комбинирующим механический компрессионный и местный химический медикаментозный гемостатический эффект. На этот способ соискателем получены патенты Российской Федерации на полезную модель № 179539 от 11 января 2018 года и № 210948 от 13 мая 2022 года. Третья привлекательная сторона диссертации В.Н. Бударева нам представляется в том, что на основании сравнительного по критериям эффективности остановки кровотечения анализа результатов экспериментального

и клинического исследований методики химико-механического гемостаза диссертантом модифицирована, научно обоснована и успешно апробирована в клинических условиях схема лечения больных внутрипеченочной портальной гипертензией в исходе цирроза печени, осложненной кровотечением из варикозных вен пищевода. Кроме того, соискателем разработаны и в хроническом эксперименте апробированы способ формирования портальной гипертензии у лабораторного животного (патент Российской Федерации на изобретение № 2770735 от 21 апреля 2022 года) и способ моделирования кровотечения из вен пищевода (патент Российской Федерации на полезную модель № 210947 от 01 февраля 2022 года и патент Российской Федерации на изобретение № 2778662 от 22 августа 2022 года).

Практическая значимость результатов исследования и конкретные пути их использования

Несомненным достоинством рецензируемой работы в практическом аспекте является снижение у больных внутрипеченочной портальной гипертензией в исходе цирроза печени, осложненной кровотечением из варикозных вен пищевода, под влиянием предложенного автором способа химико-механического гемостаза летальности в 1,2 раза и потребности в применении зонда-обтуратора на 43,2%. Судя по материалам, представленным в диссертации, разница была статистически достоверна.

Практическое внедрение результатов исследования осуществлено в клиническую практику хирургических отделений Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», гастроэнтерологических отделений Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница № 4», хирургического отделения Бюджетного учреждения Республики Калмыкия «Кетченеровская районная больница», хирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница № 2» г. Ставрополя. Основные положения диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре общей хирургии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, кафедре общей хирургии с курсом последиplomного образования ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, кафедре общей хирургии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности, замечания по оформлению

Диссертация В.Н. Бударева изложена на русском языке, построена по традиционному плану и состоит из введения, аналитического обзора литературы, материала и методов исследования и результатов собственных исследований. Завершает работу заключение, в котором кратко суммируются и обсуждаются основные полученные результаты. За ним следуют выводы, практические рекомендации, список сокращений, список использованной

литературы, насчитывающий 329 научных публикаций, из них 152 отечественных, 177 - зарубежных источника. Диссертация изложена на 295 страницах, содержит 31 таблицу, 51 рисунок.

Во *введении* убедительно обоснована актуальность совершенствования методов профилактики и лечения больных с клинически значимой портальной гипертензией в исходе цирроза печени, осложненной кровотечением из варикозных вен пищевода. Для достижения конкретной, четко сформулированной цели повышения эффективности лечения и профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени путём улучшения прогнозирования возникновения этих кровотечений и использования нового способа гемостаза для их остановки, диссертантом логично выбран конкретный алгоритм действий, отраженный в семи последовательно вытекающих друг из друга задачах: изучить предикторы возникновения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и возможности использования полученной информации для оптимизации первичной профилактики этих кровотечений; провести анализ непосредственных причин летальных исходов у пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и выявить ключевые предикторы неблагоприятного исхода заболевания; оценить эффективность компрессионного гемостаза и вызванные его применением субъективные ощущения пациента при продолжающихся кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода; разработать и апробировать на лабораторных животных доступный легко воспроизводимый метод моделирования кровотечений из вен пищевода; разработать метод остановки кровотечений из вен пищевода, основанный на комбинации механического и химического гемостаза и апробировать его с использованием экспериментальной модели; оценить эффективность химико-механического гемостаза у пациентов с продолжающимся кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода; разработать оригинальную схему лечения больных с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода.

Первая глава традиционно посвящена *обзору литературы*, в котором соискатель, к сожалению, не избежал очевидной опасности попытаться объять необъятное и «утонуть в море» материала по данной проблеме. Разделы литературного обзора посвящены этиологии и патогенезу кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, клиническим проявлениям кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, эндоскопической диагностике варикозного расширения вен пищевода, дополнительным методам исследования варикозно расширенных вен пищевода, определению давления в воротной вене, диагностике сопутствующих состояний, способам остановки кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, медикаментозному гемостазу, компрессионному гемостазу, эндоскопическому гемостазу, гемостазу с помощью стента Даниша, эндоваскулярному

гемостазу, хирургическому лечению, тактике ведения пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода. Очевидно, что значительную часть этих разделов автору можно было без ущерба для диссертации исключить и остановиться только на тех аспектах, которые имеют непосредственное отношение к собственным исследованиям. Как бы то ни было, обзор написан хорошим литературным языком и с интересом читается. В целом обзор литературы производит благоприятное впечатление, так как, во-первых, он убедительно обосновывает выбор цели и задач, которые поставил перед собой диссертант В.Н. Бударев, а, во-вторых, свидетельствует о достаточной теоретической подготовке соискателя.

Вторая глава содержит подробный анализ массива экспериментальных и клинических данных, которые находились под наблюдением автора. В главе подробно представлены методики объективной оценки гомеостаза и методы статистической обработки полученных цифровых данных. По прочтении раздела становится ясным, что диссертант располагает вполне достаточным для обоснования выводов фактическим материалом, изученным с помощью современных методов контроля.

Результатам собственных исследований в диссертации посвящена всего одна **глава 3**. В то же время из фактического материала, представленного в ней, вполне можно было скомпоновать, как минимум, четыре полноценные главы собственных исследований.

Несмотря на то, что основные факторы риска возникновения пищеводно-желудочных кровотечений при портальной гипертензии давно известны, единого мнения относительно того, какой из них является основным, до настоящего времени нет. В связи с этим в **разделе 3.1 главы 3** соискатель попытался расширить представления о предикторах таких кровотечений. Представленные автором в **разделе 3.1.1.** фактические данные свидетельствуют о том, что для уровня билирубина крови при заданном пороге 83,2 мкмоль/л чувствительность составила $Se=18,75\%$, специфичность $Sp=77,14\%$, а точность $Ac=43,37\%$; для коэффициента де Ритиса при заданном пороге 1,8 - $Se=60,87\%$, $Sp=93,94\%$, $Ac=74,68\%$, а для уровня интерлейкина ИЛ-6 в крови при заданном пороге 8,0 пг/л - $Se=17,61\%$, $Sp=68,54\%$, $Ac=39,42\%$ соответственно. Таким образом, диссертантом была показана взаимосвязь между рядом биохимических параметров и возникновением кровотечений из варикозных вен пищевода при портальной гипертензии в исходе цирроза печени.

Как следует из материалов, приведенных в **разделе 3.2 главы 3**, закономерным итогом проведенного соискателем анализа стало объективное количественное подтверждение связи механизма возникновения кровотечений из варикозных вен пищевода при портальной гипертензии не только с внутренними, зависящими от степени выраженности цирроза

печени, но и с внешними метеорологическими факторами. По мнению автора, резкое снижение атмосферного давления приводит к нарастанию разницы между кровяным давлением внутри вены и атмосферным давлением на неё в просвете пищевода. После достижения критического значения этого градиента, истончённая венозная стенка рвётся.

Как следует из материалов, приведенных в *разделе 3.2 главы 3*, диссертантом на основании подробного сравнительного анализа механизмов гибели больных с кровотечениями из варикозных вен пищевода при внутрипеченочной портальной гипертензии в исходе цирроза печени различной этиологии были получены новые представления о роли различных факторов в танатогенезе таких пациентов. Так, судя по данным соискателя, у больных циррозом печени вирусной этиологии с выраженными изменениями в пищеводе возникновение кровотечения связано в первую очередь с хроническими изменениями венозной стенки. В то же время у больных алкогольным циррозом печени с умеренными изменениями в пищеводе высокий риск смертельного исхода связан с прогрессирующей полиорганной недостаточностью. Анализ представленного автором в *разделе 3.2 главы 3* клинического и лабораторного материала свидетельствует о том, что у больных циррозом печени кровотечение является одним из проявлений другого, более масштабного процесса, симптомом, на котором нельзя концентрировать все направления лечебной программы. Справедливость этого положения подтверждает повседневная клиническая практика, когда усилия хирургов, направленные только на остановку кровотечения у больных циррозом печени, часто оказываются неэффективными.

Анализу результатов объективной комплексной оценки компрессионного гемостаза зондом-обтуратором Сенгстакена-Блэкмора в лечебной программе больных внутрипеченочной портальной гипертензией в исходе цирроза печени различной этиологии, осложненной кровотечением из варикозных вен пищевода, посвящен *раздел 3.3 главы 3*. В целом по прочтении этого раздела становится ясным, что, по мнению диссертанта, главным негативным клиническим эффектом зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора является снижение настороженности лечащего врача. Если же говорить о количественной оценке субъективных ощущений от зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора, то достоверность результатов опроса пациентов, приведенных соискателем, вызывает некоторое сомнение. Дело в том, что суб- и декомпенсированные стадии цирроза печени, как известно, всегда сопровождаются той или иной степенью выраженности печеночной энцефалопатии. Видимо поэтому, как следует из текста *раздела 3.3 главы 3*, опрос проводили после извлечения зонда-обтуратора, когда состояние респондентов, по мнению автора, было удовлетворительным. Как бы то ни было, несмотря на то, что 94,4% респондентов высказали

негативное субъективное отношение к тампонаде зондом-обтуратором Сенгстакена-Блэкмора, на его повторную установку при возникновении показаний дали согласие 91,7% больных.

Обоснованию использования в лечебной программе больных портальной гипертензией в исходе цирроза печени, осложненной кровотечением из варикозных вен пищевода, комбинированного химико-механического способа гемостаза посвящен *раздел 3.4 главы 3*. Такой подход, по мнению диссертанта, позволил повысить кровоостанавливающие свойства зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора и сократить длительность его использования без ущерба эффективности.

В *разделе 3.5 главы 3* представлены материалы по технической реализации оригинального комбинированного способа химико-механического гемостаза. При этом выбор кровоостанавливающего лечебного препарата соискателем был сделан в пользу хирургического инвазивного медицинского изделия «Гемоблок» - зарегистрированного в Российской Федерации для кратковременного применения 1% водного раствора неполной серебряной соли полиакриловой кислоты с интегрированными наночастицами серебра. Далее автором был предложен оригинальный зонд для химико-механического гемостаза. Он позволил ему, с одной стороны, доставить кровоостанавливающий препарат в пищевод, а, с другой стороны, - обеспечить его необходимую экспозицию для формирования на кровоточащей вене полиметакрилатной плёнки, герметизирующей дефект стенки. Предложенное диссертантом усовершенствование конструкции зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора было защищено патентами Российской Федерации на полезную модель №179539 от 11 января 2018 года и №210948 от 13 мая 2022 года.

Необходимость безопасной доклинической апробации оригинального комбинированного способа химико-механического гемостаза побудила соискателя к созданию экспериментальной модели кровотечения из варикозных вен пищевода при портальной гипертензии. Этому посвящены материалы, представленные автором в *разделе 3.6 главы 3*. На первом этапе диссертантом была теоретически усовершенствована путём интраоперационного стенозирования воротной вены пластиковым хомутом с многопозиционной защёлкой и успешно апробирована на домашних свиньях экспериментальная модель внепечёочной портальной гипертензии с формированием варикозной трансформации I-II степени вен в пищеводе к 3-4 суткам послеоперационного периода. При этом соискателем была научно обоснована объективная методика выбора величины необходимого сужения основного ствола воротной вены. Предложенный автором способ формирования портальной гипертензии у домашней свиньи был защищен Патентом Российской Федерации на изобретение №2770735 от 21 апреля 2022 года.

На втором этапе диссертантом была разработана методика провоцирования кровотечения из сформировавшихся варикозных вен в нижней трети пищевода путем их механического повреждения биопсийными щипцами. Предложенный соискателем способ моделирования кровотечения из варикозных вен пищевода у домашней свиньи с заранее сформированной моделью портальной гипертензии был защищен Патентом Российской Федерации на изобретение №2778662 от 22 августа 2022 года.

Материалы, представленные автором в *разделе 3.7 главы 3*, посвящены анализу результатов апробации оригинального зонда для химико-механического гемостаза в условиях экспериментальной модели кровотечения из варикозных вен пищевода. При этом, как следует из текста *раздела 3.7 главы 3*, предложенный диссертантом зонд для химико-механического гемостаза показал более высокую эффективность, чем зонд-обтуратор Сенгстакена-Блэкмора.

Анализ результатов клинической апробации оригинального зонда для химико-механического гемостаза посвящены *разделы 3.8 и 3.9 главы 3*. Как следует из текста этих разделов, использование зонда для химико-механического гемостаза позволило соискателю в 62,5% клинических наблюдений остановить кровотечение из кровоточащей варикозной вены в течение 5 минут. При этом субъективно больные переносили установку зонда для химико-механического гемостаза легче, чем зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора. При применении химико-механического гемостаза автору удалось в 1,2 раза снизить летальность по сравнению с использованием зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора.

В *разделе 3.10 главы 3* диссертантом представлена оригинальная, по его мнению, схема лечения больных клинически значимой внутрипеченочной портальной гипертензией в исходе цирроза печени различной этиологии, осложненной кровотечением из варикозных вен пищевода, включающая в себя как один из компонентов применение разработанного им метода химико-механического гемостаза.

Диссертация вполне логично завершается «*Заключением*», в котором соискатель, кратко резюмирует основные положения проделанной работы, достигнутые в результате решения поставленных задач и позволившие достигнуть цели исследования.

Текст всех глав диссертации отражает высокую эрудицию автора по важнейшим вопросам рассматриваемой проблемы. Все поставленные перед собой задачи диссертант решил в полном объеме.

Выводы работы конкретны, обоснованы, соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из анализа результатов проведенного исследования.

Практические рекомендации соискателя по использованию разработанных оптимальных подходов к выбору прогностических, диагностических и лечебных методов

оказания хирургической помощи больным циррозом печени, осложненным клинически значимой портальной гипертензией, логически вытекают из выводов, носят прикладной характер, заслуживают внимания клиницистов и могут быть использованы в медицинских организациях, занимающихся хирургическим лечением этой категории пациентов.

Полнота опубликования основных результатов диссертации и соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

По материалам настоящей диссертации опубликованы 22 научные статьи. В том числе, 10 из них - в рецензируемых научных изданиях, входящих в Перечень ВАК при Минобрнауки России, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертационных исследований, 3 – в изданиях, входящих в международную реферативную базу данных и системы цитирования Scopus. Автором получено 2 патента Российской Федерации на изобретение и 3 патента Российской Федерации на полезную модель.

Основные научные положения, выводы и рекомендации, а также результаты исследований, ставших основанием для их формулирования, были доложены и обсуждены на 85-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, 2018); Выставке изобретений, инновационных идей и разработок научных подразделений университета в рамках торжественной недели, посвящённой празднованию 75-летия РязГМУ (Рязань, 2018); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Рязань, 2019); XXIII Московском международном Салоне изобретений и инновационных технологий «Архимед 2020» (Москва, 2020); XV Всероссийском форуме с международным участием «Инновационные технологии в хирургии» XVIII Международной Бурденковской научной конференции (Воронеж, 2022); XXVI Московском международном Салоне изобретений и инновационных технологий «Архимед 2023» (Москва, 2023); II международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы экспериментальной медицины» (Волгоград, 2023); Ежегодной научной конференции, посвященной Десятилетию науки и технологий и 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Рязань, 2023); Международной выставке-форуме «Россия», день «Наука и университеты» (Москва, 2024); II Международной научно-практической конференции «Международные научные чтения – 2024» (Петрозаводск, 2024); III Всероссийской научно-практической конференции «Булынинские чтения» (Воронеж, 2024); X Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2024); Ежегодной научной конференция сотрудников Рязанского

государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 175-летию со дня рождения академика И.П. Павлова и 120-летию со дня получения им Нобелевской премии (Рязань, 2024).

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации. Автореферат является квинтэссенцией выполненного исследования. В нем диссертанту удалось акцентировать внимание на ключевых положениях работы и полученных результатах. Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с ГОСТ Р7.0.11-2011.

Принципиальных замечаний по существу представленных в диссертационном исследовании материалов исследований нет. Однако во время изучения диссертации у оппонента возникли некоторые вопросы, которые не оказывают принципиального влияния на общее положительное впечатление от диссертации и труда, затраченного на проведенное интересное и полезное исследование.

Вопросы

Вопрос 1. В настоящее время общепризнанно, что основными причинами пищеводно-желудочных кровотечений при портальной гипертензии являются: 1) гипертонический криз в портальной системе; 2) трофические изменения слизистой пищевода и желудка вследствие нарушения гемодинамики и воздействия кислотно-пептического фактора; 3) нарушения в свертывающей системе. Соискатель в диссертации упоминает об остром процессе, напоминающем гидроудар, у значительной части умерших больных. Почему в своих наблюдениях Вы не придавали значения состоянию слизистой оболочки пищевода и нарушениям в свертывающей системе?

Вопрос 2. Как следует из текста диссертации, на третьи сутки после начала дозированного пережатия сосудов гепатодуоденальной связки у свиней развивалась лишь первая степень варикозной трансформации вен пищевода. Условно автор называет ее второй степенью. Однако о невысоком portoкавальном градиенте давления свидетельствовал и тот факт, что кровотечение не носило струйный характер. По мнению диссертанта, это было скорее плюсом. В то же время в реальной клинической ситуации кровотечение развивается при portoкавальном градиенте давления выше 12 мм рт.ст. При таком давлении возможность достижения гемостаза только при пятиминутной экспозиции вызывает большие сомнения. Более того, общеизвестно, что у пациентов с выраженными венами кровотечения развиваются в 60-80% клинических наблюдений, носят массивный характер и часто рецидивируют. В то же время у пациентов с небольшой степенью варикоза кровотечения развиваются в 30-40%, бывают незначительными и реже рецидивируют. Почему Вы выбрали именно трое суток для формирования portoкавальных коллатералей в пищеводе? Может

быть, следовало увеличить этот интервал? Честно говоря, оппонента не совсем удовлетворила чисто формальная причина, приведенная в тексте диссертации, связанная с удобством содержания экспериментальных животных.

Вопрос 3. По мнению соискателя, ключевое отличие предложенного им способа комбинированного химико-механического гемостаза – время экспозиции не превышающее 5 минут вместо нескольких часов. В то же время, как следует из текста диссертации, в 37,5% клинических наблюдений с первого раза кровотечение не удавалось остановить. В такой клинической ситуации автор переходил на традиционную установку зонда-обтуратора. Почему Вами был выбран именно этот отрезок времени – 5 минут? Почему бы не увеличить длительность экспозиции скажем до получаса или часа?

Вопрос 4. По мнению диссертанта, эндоскопическое лигирование вен пищевода для остановки активного кровотечения крайне затруднено. Для вторичной же профилактики кровотечения эндоскопическое лигирование вен пищевода должно осуществляться не в экстренную госпитализацию, обусловленную кровотечением, а во время плановой госпитализации после проведения необходимой консервативной подготовки пациента. Между тем и в рекомендациях международного консенсуса BAVENO и в Клинических рекомендациях по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, принятых на Общероссийской согласительной конференции по принятию Национальных клинических рекомендаций «Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта» (Воронеж, 2014), эндоскопическое лигирование является рекомендуемым методом гемостаза первой линии. С чем связано отличие Вашей позиции от общепринятой?

Вопрос 5. В предлагаемой соискателем блок-схеме модифицированной схемы лечения пациентов с кровотечениями из вен пищевода в условиях хирургических отделений, при госпитализации уже изначально предполагают больного циррозом печени с источником кровотечения из варикозных вен пищевода. При этом ФЭГДС с оценкой возможности выполнения лигирования вен пищевода для остановки кровотечения выполняют только в случае, если есть признаки продолжающегося кровотечения. Между тем и в рекомендациях международного консенсуса BAVENO и в Клинических рекомендациях по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, принятых на Общероссийской согласительной конференции по принятию Национальных клинических рекомендаций «Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта» (Воронеж, 2014), экстренная эндоскопия должна быть выполнена сразу же при поступлении пациента с кровотечением в хирургический стационар. Ибо в настоящее время ФЭГДС является «золотым стандартом» как в диагностике источника кровотечения, так и в выборе лечебной

тактики. Почему Вы отказались от существующего утвержденного порядка выполнения этого исследования?

Вопрос 6. Как следует из текста диссертации, по мнению автора, этапная система проведения лечебных мероприятий у пациентов с кровотечениями из вен пищевода в типовом варианте включает в себя: 1) медикаментозный и компрессионный гемостаз в остром периоде кровотечения; 2) эндоскопическую вторичную профилактику рецидива кровотечения методом эндоскопического лигирования варикозных вен; 3) рентгенэндоваскулярную декомпрессию портальной системы методом TIPS; 4) трансплантацию печени, как единственный возможный вариант радикального лечения пациента с портальной гипертензией. Почему Вы отказываете в праве на существование открытым операциям непосредственно на варикозных венах пищевода и желудка, направленным на разобщение портальной системы с бассейном непарной и полунепарных вен? Например, получившей широкое распространение в России, как наиболее простая технически и непродолжительная по времени, модифицированная М.Д. Пациора, операция Таннера.

Вопрос 7. Всем ли пациентам с портальной гипертензией показана трансплантация печени? А как же быть с подпеченочной (внепеченочной) портальной гипертензией с сохраненной функцией печени, или внутripеченочной портальной гипертензией в исходе компенсированной стадии цирроза печени?

Заключение

Диссертация Бударева Вадима Николаевича на тему: «Лечение и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Федосеева Андрея Владимировича, по своей актуальности, новизне, практической значимости, обоснованности положений и выводов, современному научно - методическому уровню проведенного исследования и соответствию материалов специальности 3.1.9 - «Хирургия», является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема улучшения результатов лечения больных клинически значимой внутripеченочной портальной гипертензией в исходе цирроза печени различной этиологии, осложненной кровотечением из варикозных вен пищевода, путем совершенствования методов прогнозирования и компрессионного гемостаза, имеющая важное значение для клинической хирургии.

Результаты выполненной диссертации обоснованы, подтверждены анализом полученных данных и свидетельствуют о доказанной высокой эффективности предложенной

тактики лечения, что соответствует критериям, установленным п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции постановления Правительства РФ от 26.10.2023 г. № 1786), предъявляемым к докторским диссертациям.

Несомненно, автор диссертации Бударев Вадим Николаевич заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9 - «Хирургия».

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

Заведующий кафедрой неотложной медицинской помощи
и симуляционной медицины

Центра медицины и фармации Высшей школы медицины

Института фундаментальной медицины и биологии

ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет,

Заслуженный врач Российской Федерации и Республики Татарстан,

доктор медицинских наук, профессор, член-корр РАЕН

Анисимов Андрей Юрьевич

« 30 » июля 2025 г.

Подпись д.м.н., профессора Анисимова А.Ю. заверяю:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, Высшая школа медицины, кафедра неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.; тел.: +7(843)2366801, +7(987)2971654, e-mail: medbiol@kpfu.ru, aanisimovbsmp@yandex.ru

