

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Киценко Евгения Александровича на диссертационную работу Бударева Вадима Николаевича «Лечение и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия

Актуальность работы. Кровотечения из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода у больных циррозом печени – актуальная проблема неотложной хирургии. Данное заболевание находится на 1 месте в структуре неязвенных гастродуоденальных кровотечений. Летальность при этой патологии даже в ведущих клиниках России находится на высоком уровне, по данным большого количества авторов она составляет 10-20% в течение 6 недель с момента первого эпизода кровотечения. Преимущественно больные с кровотечениями из ВРВ пищевода являются пациентами, находящимися в трудоспособном возрасте, что указывает на высокую социальную значимость проблемы. Дополнительным фактором, обуславливающим актуальность проблемы является распространённость самого цирроза печени. Заболеваемость этой патологией в мире в настоящее время составляет 20-40 случаев на 100 тысяч населения в год, и этот показатель неуклонно растёт. У 30% пациентов с вирусным циррозом печени варикозное расширение вен пищевода формируются в течение 5 лет, при алкогольном циррозе у половины больных оно появляется через 2 года.

Важность проблемы кровотечений из вен пищевода при портальной гипертензии и наличие в данной сфере нерешённых проблем потребовали от мирового научного сообщества проведения регулярных специальных встреч по данному вопросу, последняя из которых – Baveno VII «Персонализированная помощь при портальной гипертензии» – состоялась в 2022 году. Её материалы являются документом, отражающим наиболее современные представления об обследовании и лечении пациентов с

рассматриваемым заболеванием, на него в своей работе опираются все без исключения ведущие медицинские организации, занимающиеся проблемами портальной гипертензии и кровотечений из ВРВ пищевода.

В настоящее время сложилась достаточно чёткая система лечения пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода, включающая в себя в различных комбинациях применение кровоостанавливающих препаратов, медикаментозное воздействие с целью снижения давления в системе воротной вены, компрессионный гемостаз, эндоскопическое лигирование вен пищевода, установку стента Даниша, трансъюгулярное портосистемное шунтирование, в ряде ситуаций лапароскопические и открытые оперативные вмешательства, направленные на редукцию портального кровотока или создание портокавального шунта. Итоговой целью всех этих манипуляций является довести пациента до операции ортотопической трансплантации печени, являющейся единственным радикальным способом излечения цирроза печени.

Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи и внедрение высокотехнологичных методов лечения, летальность при кровотечениях из ВРВ пищевода при циррозе печени, как уже упоминалась выше, остаётся на высоком уровне. Каждая вновь внедряемая методика гемостаза, к сожалению, наряду с теми или иными достоинствами характеризуется и определённым набором недостатков. Количество выполняемых в нашей стране при циррозе пересадок печени увеличивается, однако остаётся ниже уровня, необходимого для того, чтобы закрыть рассматриваемую проблему.

Учитывая вышесказанное, работа В.Н. Бударева представляется актуальной.

Научна новизна работы Бударева В.Н. определяется наличием в ней следующих компонентов.

Была произведена оценка динамики госпитализаций пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода в течение календарного года в Рязанской и Астраханской областях. Установлена зависимость инцидентности

кровотечений из вен пищевода от перепадов атмосферного давления. Произведена оценка возможности прогнозирования высокой угрозы кровотечений из вен пищевода при циррозе печени на основании уровня про- и противовоспалительных цитокинов крови. Выявлены ключевые клинические, лабораторные данные, выступающие в роли предикторов неблагоприятного исхода заболевания при кровотечении из вен пищевода. Произведена оценка субъективных ощущений пациента, сопровождающих проведение компрессионного гемостаза. Разработано и реализовано устройство, позволяющее комбинировать механическое сдавление вен пищевода и воздействие на кровоточащую поверхность жидкого гемостатического препарата. Разработана и апробирована методика формирования портальной гипертензии у лабораторного животного путём дозированного пережатия печёочно-двенадцатиперстной связки. Разработана экспериментальная модель кровотечения из вен пищевода, создаваемая в организме домашней свиньи путём повреждения вен пищевода биопсийными щипцами при фиброэзофагоскопии. Произведено экспериментальное и клиническое исследование методики химико-механического гемостаза и её сравнение с классическим компрессионным гемостазом по критериям эффективности остановки кровотечения, субъективным ощущениям больного. Разработана модифицированная схема лечения пациентов с кровотечениями из вен пищевода, включающая в себя осуществление сеанса химико-механического гемостаза при возникновении показаний к установке зонда-обтуратора.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что произведённый анализ клинических, лабораторных данных, результатов инструментального обследования пациентов с кровотечениями из ВРВ пищевода позволил расширить представления о динамике патологических изменений в организме пациента, непосредственных механизмах разгерметизации поражённых сосудов и гибели пациентов. Был сформирован перечень ключевых предикторов высокой угрозы возникновения

кровотечения из вен пищевода при циррозе печени и неблагоприятного исхода заболевания.

Анализ данных об эффективности и воздействии на организм пациента зонда-обтуратора, применяемого для компрессионного гемостаза, позволил дать объективную оценку этой методики, определить её место в системе лечебных мероприятий, создать предпосылки для исключения ошибок, связанных с её особенностями.

Разработанные в ходе исследования достаточно простые и легко воспроизводимые способы моделирования в организме лабораторного животного (домашней свиньи) портальной гипертензии и кровотечений из вен пищевода позволяют эффективно проводить экспериментальную работу по апробации новых способов гемостаза без риска для жизни и здоровья больных, с получением разрешения на неё по упрощённой схеме.

Разработка и внедрение нового химико-механического способа остановки кровотечений из вен пищевода позволило в ряде случаев отказаться от проведения компрессионного гемостаза. Данное обстоятельство уменьшило количество неприятных и болезненных ощущений, сопровождающих лечение, создало предпосылки к снижению летальности и увеличению вероятности благоприятного исхода госпитализации при минимальном уровне финансовых вливаний и трудозатрат.

Личный вклад автора. В ходе проведённой работы автор осуществлял разработку дизайна и планирование исследования, как экспериментальной, так и клинической его частей, производил накопление, анализ и статистическую обработку полученных данных. Им были сформулированы научные положения, практические рекомендации, выводы. Результаты исследования были отражены в публикациях со значительным личным вкладом автора.

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций в работе обусловлена достаточным числом включенных в

исследование пациентов (468 человек), приемлемым набором применённых методов обследования, проведением статистической обработкой результатов. Всё вышеперечисленное позволяет считать полученные данные и сделанные на их основе выводы и практические рекомендации обоснованными и достоверными.

Дизайн исследования соответствует поставленной цели.

Структура диссертации построена по традиционному плану и включает в себя введение, обзор литературы, две главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы (152 отечественных источника и 177 зарубежных). Работа изложена на 295 страницах машинописного текста, иллюстрирована 31 таблицей и 51 рисунком.

Во **введении** приводятся данные, подтверждающие актуальность настоящего исследования и обосновывается необходимость его выполнения, указываются цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы, приводятся основные положения, выносимые на защиту.

В **обзоре литературы** подробно описываются все ключевые аспекты проблемы кровотечений из ВРВ пищевода: их этиология, патогенез, клинические проявления, способы диагностики, различные способы лечения, включая хирургические, применяемая в настоящее время тактика ведения больных.

Вторая глава посвящена клинической характеристике пациентов, описанию применённых лабораторных и инструментальных методов обследования. Приведена подробная характеристика проведённого лечения включенных в исследование пациентов, его результатов. Описывается оснащение, использованное в экспериментальной части исследования.

В **третьей главе** последовательно изложены основные результаты проведённой научной работы.

Было установлено, что перепады атмосферного давления могут способствовать возникновению кровотечений из вен пищевода, между их

инцидентностью и градиентом атмосферного давления есть сильная прямая связь. Автор предлагает использовать данный факт для установления периодов времени наиболее и наименее опасных в плане возникновения кровотечений и корректировать на этом основании курсы медикаментозной первичной профилактики.

Установлена возможность использования коэффициента де Ритиса в качестве предиктора высокой угрозы возникновения кровотечения из вен пищевода. При этом пороговым значением предлагается считать величину 1,8.

В ходе анализа результатов аутопсии погибших больных установлено, что только 56,3% из них умирает от массивного кровотечения и острой постгеморрагической анемии, а остальных 43,7% – от печёночной или полиорганной недостаточности.

Предикторами смертельного исхода при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода на основании полученных данных автор предлагает считать цирроз печени токсического генеза, цирроз печени класса С по Child-Pugh, коэффициент де Ритиса равный или превышающий 2,3, наличие асцита.

В ходе оценки использования зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора установлено, что 86,1% пациентов испытывают боль или другие неприятные ощущения при проведении компрессионного гемостаза.

В ходе исследования была предложена и реализована оригинальная экспериментальная модель кровотечения из вен пищевода, созданная в организме лабораторного животного – домашней свиньи. В её основе лежит дозированное сдавление пластиковым хомутом элементов печёочно-двенадцатиперстной связки, позволяющее к четвёртым суткам послеоперационного периода вызвать полнокровие вен пищевода с достижением их диаметра, соответствующего варикозному расширению I-II степени по Шерцингеру. Если при последующей фиброэзофагоскопии с помощью биопсийных щипцов повредить одну из полнокровных вен,

провоцируется кровотечение, имитирующее ситуацию, возникающую на фоне портальной гипертензии. Созданная модель достаточно доступна и воспроизводима, чтобы использоваться в других научных исследованиях.

Значительную часть работы составляет разработка и апробация нового способа остановки кровотечений из вен пищевода – химико-механического гемостаза. В его основу положено сочетание сдавления вен пищевода раздутой манжетой модифицированного зонда-обтуратора и воздействие на источник кровотечения препарата Гемоблок, способного при контакте с кровью образовывать полиметакрилатную плёнку. Техническая реализация описанной идеи потребовала применения ряда оригинальных решений.

Новый метод остановки кровотечений из вен пищевода был испытан на созданной ранее экспериментальной модели. При этом он продемонстрировал в условиях пятиминутной экспозиции кровоостанавливающую эффективность в 2,3 раза большую, чем компрессионный гемостаз. Включение же химико-механического гемостаза в схему лечения больных в рамках клинической апробации, позволило избавить 43,2% пациентов от необходимости установки зонда-обтуратора на длительный, измеряемый часами период. Летальность при этом снизилась в 1,2 раза.

В главе «**Заключение**» В.Н. Бударев проводит глубокий анализ полученных результатов, даёт им трактовку, обозначает возможные пути практического применения полученных знаний.

Выводы, сделанные диссертантом, соответствуют поставленным задачам, логично обоснованы, чётко сформулированы, полностью вытекают из полученных данных. По результатам исследования сформулированы чёткие **практические рекомендации**.

По ходу ознакомления с диссертацией возникли следующие замечания:

1. В диссертации неоднократно встречается упоминание о том, что применение химико-механического гемостаза позволяет избежать применения гемостаза компрессионного. Данное утверждение не вполне

корректно, так как сама суть химико-механического гемостаза подразумевает в качестве одного из компонентов сдавление вен пищевода раздутым баллоном модернизированного зонда. В данной ситуации речь не идёт об отказе от компрессии, а об уменьшении её длительности. Именно на этом было необходимо сделать акцент, тем более что сокращение времени процедуры действительно может быть полезно, например для уменьшения сроков выполнения эндоскопического лигирования вен пищевода.

2. В работе недостаточно подробно описывается проведение профилактики кровотечений из вен пищевода. Предложив способ выявления по биохимическим маркерам пациентов, нуждающихся в первоочередном проведении профилактического лигирования вен пищевода, автор не приводит данные о том, как этот вариант был использован на практике. После описания преимуществ, которые даёт использование новой методики (химико-механического гемостаза) в части более раннего проведения вторичной профилактики рецидива кровотечения, нет информации о том, как эти преимущества были реализованы.

3. Обозначение предлагаемой автором схемы лечения пациентов с кровотечениями из вен пищевода как «оригинальная» не может считаться удачным. В большей степени для её описания подошли бы термины «новая», «обновлённая».

Заключение

Диссертация В.Н. Бударева на тему «Лечение и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия, является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы – остановки кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, возникающих при циррозе печени на фоне

портальной гипертензии, а также улучшение способов прогнозирования и профилактики рассматриваемой патологии.

По своей актуальности, объёму выполненных исследований, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор, Бударев Вадим Николаевич, достоин присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник
отделения экстренной хирургии
и портальной гипертензии
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»
доктор медицинских наук, профессор

Киценко Евгений Александрович

«18» 06 2025 г.

Подпись профессора Киценко Евгения Александровича заверяю:

Учёный секретарь Учёного совета ФГБНУ «РНЦХ им. акад.
Б.В. Петровского»

доктор медицинских наук, доцент



Михайлова Анна Андреевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119435, г. Москва, Абрикосовский переулок, д. 2. Тел. +7 (499) 248-01-79; e-mail: nrscs@med.ru.