

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой
госпитальной хирургии № 2 Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.
Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) Шаповальянца Сергея
Георгиевича о диссертационной работе Максимкина Александра Ивановича
«Персонализация выбора превентивной стомы при низкой передней резекции
прямой кишки», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Актуальность

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме – хирургическим аспектам лечения рака прямой кишки. Известно, что заболеваемость колоректальным раком в мире за 2022 г. составила 1,93 миллиона случаев, и по данному показателю патология заняла 3 место по распространенности после рака молочной железы и рака легких. Рак прямой кишки является второй по встречаемости формой колоректального рака после злокачественных опухолей других отделов ободочной кишки.

Важно отметить, что эти пациенты являются наиболее сложной группой, поскольку хирургическое лечение именно рака прямой кишки является трудоемкой задачей даже для опытных хирургов. Рак прямой кишки чаще выявляется у лиц старшей возрастной группы, а данные пациенты нередко отягощены сопутствующей патологией. В последние годы рак прямой кишки все чаще и чаще выявляется у более молодых пациентов -трудоспособного возраста, а данный факт, безусловно, определяет значимость экономической составляющей рассматриваемой проблемы.

Передняя резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией до настоящего времени остается основной операцией при раке прямой кишки. Самым грозным хирургическим осложнением операций по поводу рака прямой кишки является несостоятельность колоректального анастомоза. Частота данного осложнения колеблется в интервале от 3 до 30% наблюдений. Смертность при данном осложнении варьирует от 6 до 22%.

Для снижения клинических проявлений несостоятельности колоректального анастомоза во всем мире используют превентивные стомы, которые исключают анастомоз из пассажа кишечного содержимого.

Превентивные стомы позволяют снизить риск возникновения абсцессов малого таза и брюшной полости и перитонита при несостоятельности колоректального анастомоза.

С превентивной целью используют превентивную илео- или трансверзостому, однако, зачастую, выбор стомы чаще определяется предпочтениями хирургов. Сообщается, что количество осложнений при илеостоме и трансверзостоме в целом одинаково, но все они имеют разный профиль. При трансверзостоме чаще встречаются параколостомические грыжи, пролапс, ретракция стомы, а также инфекция послеоперационной раны при реконструктивно-восстановительной операции. При илеостомии наиболее частыми осложнениями являются обезвоживание, перистомальный дерматит и более длительный парез желудочно-кишечного тракта.

Значительное количество исследований сообщают в первую очередь о специфическом осложнении превентивных илеостом, которое, в основном, связано с водно-электролитными нарушениями, развивающимися вследствие уменьшения всасывания жидкости и электролитов – это развитие обезвоживания, ведущего к острой прerenальной почечной недостаточности, что вызывает случаи повторной госпитализации для коррекции указанных нарушений.

Мнения разных ученых о предикторах обезвоживания при илеостомии расходятся, одни говорят о сахарном диабете, другие о гипертонической болезни, третьи – о том, что оказывает влияние целый ряд факторов - возраст, индекс массы тела, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, почечной патологии, регулярное использование диуретиков, формирование подвздошно - анального анастомоза, а также зависимость от продолжительности пребывания в стационаре после операции.

Несмотря на изученность данной проблемы, остаются актуальными вопросы поиска причин и предикторов обезвоживания при илеостомии, сравнения трансверзостомии и илеостомии как методов профилактики тяжелых последствий

несостоятельности колоректального анастомоза, а также выбора оптимального варианта превентивной стомы при низкой передней резекции прямой кишки.

Целью диссертационной работы Максимкина А.И. является улучшение результатов лечения пациентов за счет алгоритма выбора варианта превентивной кишечной стомы при низкой передней резекции прямой кишки.

Для достижения цели автором поставлены следующие **задачи**: определить предикторы возникновения обезвоживания и повторной госпитализации у пациентов после резекционных вмешательств по поводу рака прямой кишки с формированием превентивной илеостомы; оценить взаимосвязь морфологического строения стенки тонкой кишки и водно-электролитных нарушений у пациентов с превентивной илеостомой, сформированной при низкой передней резекции прямой кишки; разработать шкалу оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации с учетом клинических и морфологических данных на дооперационном этапе; оценить эффективность индивидуального подхода к выбору превентивной илео- или трансверзостомы после низкой передней резекции прямой кишки.

Научная новизна

А.И. Максимкин провел проспективное исследование морфологических предикторов обезвоживания и повторной госпитализации пациентов с превентивной илеостомой, сформированной при низкой передней резекции прямой кишки.

Автор изучил взаимосвязь между морфологическим строением стенки подвздошной кишки и возникающим обезвоживанием, что послужило обоснованием необходимости проведения колоноскопии с биопсией стенки подвздошной кишки пациентам, которым предстоит низкая передняя резекция прямой кишки и формирование превентивной стомы.

На основании полученных данных А.И. Максимкин разработал шкалу оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации, что позволило усовершенствовать и стандартизировать алгоритм выбора варианта превентивной стомы для пациентов, которым необходимо проведение низкой передней резекции прямой кишки.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования А.И. Максимкина заключается в разработке научной концепции индивидуального подхода к выбору превентивной стомы, формируемой во время низкой передней резекции прямой кишки, сутью которой является определение и оценка клинико-инструментальных и морфологических предикторов обезвоживания и повторной госпитализации у пациентов дооперационно.

Работа имеет большое практическое значение. Разработанный метод предоперационной диагностики, шкала оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации, а также усовершенствованный алгоритм выбора варианта превентивной стомы, позволяют снизить количество повторных госпитализаций у пациентов, что позволило улучшить результаты лечения.

Полученные результаты могут быть рекомендованы к внедрению в реальную клиническую практику хирургических отделений и включению в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям «Хирургия» и «Онкология».

Структура и содержание работы

Диссертация А.И. Максимкина написана в традиционном стиле, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы диссертационного исследования, непосредственные результаты исследования предикторов обезвоживания и повторной госпитализации у пациентов с превентивной илеостомой, непосредственные результаты резекций прямой кишки с формированием превентивных стом), заключения и обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений, списка работ по теме диссертации, а также списка литературы, представленного 122 источниками (из них 23 отечественные, 99 зарубежные).

Диссертация изложена на 135 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 21 рисунком и 33 таблицами. Работа написана в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Введение посвящено актуальности работы. Автор детально описывает основные проблемы, формулирует цель и задачи, научную новизну и практическую значимость. Кроме того, определяются основные положения, выносимые на защиту, а также представляются данные по апробации и внедрению в практику.

Цель работы четко определена, задачи сформулированы корректно, их решение позволяет достичь цели проведенного исследования. Раздел «Научная новизна» полностью отражает проведенный автором анализ причин недостаточной эффективности ранее проводившегося лечения. Разработанная шкала оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации позволила усовершенствовать и стандартизировать алгоритм выбора варианта превентивной стомы для пациентов, которым необходимо проведение низкой передней резекции прямой кишки, что позволяет результаты проводимого хирургического лечения.

В основе научной работы лежит определение клинических и морфологических предикторов обезвоживания и повторной госпитализации пациентов, которым выполнена низкая передняя резекция прямой кишки с формированием превентивной илеостомы, а также оценка непосредственных результатов лечения и прицельное сравнение превентивных илео- и трансверзостомы.

В обзоре литературы описаны современные представления об эпидемиологии рака прямой кишки, основных хирургических методах лечения данной патологии.

Автор приводит литературные данные о существующих критериях выбора варианта превентивной стомы при резекции прямой кишки. Также проводит подробный анализ имеющейся литературы о причинах и предикторах обезвоживания при илеостомии, приводит краткие справки об особенностях процесса всасывания в тонкой и толстой кишке, морфологическом строении стенки тонкой кишки.

Анализ литературы позволил автору сделать следующее заключение: проблема выбора оптимального варианта превентивной стомы у пациентов, которым предстоит низкая передняя резекция прямой кишки нуждается в дальнейшем изучении. Ключевыми вопросами являются: определение клинических и морфологических предикторов повторных госпитализаций пациентов и

обоснование персонализированного выбора того или иного способа «защиты» низкого колоректального анастомоза с наименьшим риском осложнений для пациента.

Обзор отражает скрупулезность автора и знание литературы. Перечень использованной литературы включает 122 источника, что является достаточным для всестороннего анализа имеющихся в литературе данных.

Вторая глава посвящена характеристике клинических наблюдений, материалов и методов исследования.

Автором проанализированы результаты диагностики и лечения 197 пациентов, страдающих раком прямой кишки, которые находились на лечении в отделении онкоколопроктологии Боткинской больницы с января 2021 года по март 2024 года.

Проведенное исследование указанных пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки, является проспективным в обеих группах пациентов.

Все исследование было разделено автором на 2 этапа: на первом этапе в 1-й группе пациентов было проведено исследование предикторов обезвоживания и повторной госпитализации. При этом выбор превентивной стомы в данной группе был рандомизированным. Данная группа была разделена на 2 подгруппы: подгруппа 1.1 – пациенты с превентивной илеостомой (n=57), и подгруппа 1.2 – пациенты с превентивной трансверзостомой (n=52).

На втором этапе исследования во второй группе пациентов в предоперационном периоде выполнялась колоноскопия с биопсией слизистой подслизистого слоя терминального отдела подвздошной кишки. Определялись клиничко-инструментальные и морфологические предикторы обезвоживания и повторной госпитализации. Выбор варианта превентивной стомы осуществлялся персонализировано для каждого пациента с помощью разработанных калькулятора и шкалы оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации. Пациентам с низким и средним риском, полученном по шкале, формировали илеостому, с высоким риском – трансверзостому. Пациенты распределены по двум подгруппам: подгруппа 2.1 – пациенты с превентивной илеостомой, (n=56), подгруппа 2.2 – пациенты с превентивной трансверзостомой (n=32).

Критерии включения: диагноз рак прямой кишки cT₁₋₂-N₀ - M₀ - 1 ; возраст от 18 лет; проведение операции в плановых условиях; отсутствие ранее выполненных операций, сопровождавшихся формированием кишечной стомы; выполнение низкой передней резекции с ТМЭ или ПМЭ с формированием превентивной стомы; отсутствие в анамнезе резекции тонкой или толстой кишки; проведение тотальной колоноскопии с возможностью биопсии слизистой оболочки стенки подвздошной кишки в предоперационном периоде.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; невозможность формирования того или иного варианта превентивной стомы, установленной при рандомизации.

В работе были использованы и описаны применявшиеся современные инструментальные и лабораторные методы исследования, включая мультиспиральную компьютерную томографию органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию органов малого таза. Отдельного внимания заслуживает морфологическая часть работы – поиск морфологических предикторов обезвоживания и повторной госпитализации путем исследования биоптатов стенки подвздошной кишки.

А.И. Максимкиным подробно описаны применявшаяся методика низкой передней резекции прямой кишки, методики формирования превентивных илео- и трансверзостом, а также методики реконструктивно-восстановительных вмешательств. Отдельно автором описаны методики открытой и эндоскопической биопсии стенки подвздошной кишки, перечислены методики окраски и оценки микропрепаратов.

Автором подробно представлен протокол ведения пациентов в послеоперационном периоде.

Автор провел статистический анализ полученных в работе цифровых данных с использованием программного обеспечения - MS Excel 2019, SPSS Statistics 20 (StatSoft Inc., США). Данные количественных переменных представлены в виде таблиц, в которых указаны среднее значение, медиана, стандартное отклонение. Данные категориальных переменных представлены в виде частотных таблиц. Для оценки категориальных переменных при n=2 групп использовался χ^2 Пирсона при

построении таблиц сопряженности, также приводилось точное значение вероятности ошибки первого рода (p-value).

Для анализа количественных переменных при $n=2$ групп сравнения использовался критерий Манна-Уитни, высчитывалось точное значение вероятности ошибки первого рода (p-value), статистически значимым считались результаты при $p < 0,05$.

Определение влияния предикторов на возникновение обезвоживания и повторную госпитализацию оценивалось автором с использованием метода логистической регрессии путем проведения однофакторного и многофакторного анализа. Шкала оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации моделировалась также с использованием логистического регрессионного анализа.

Третья глава диссертационной работы А.И. Максимкина посвящена подгруппе 1.1, куда вошли 57 пациентов. Всем им в плановом порядке была выполнена низкая передняя резекция прямой кишки с полнослойной открытой интраоперационной биопсией стенки подвздошной кишки, из которой была сформирована превентивная илеостома.

36 пациентам из данной подгруппы во время реконструктивно-восстановительной операции выполнялась биопсия из приводящего и отводящего отдела подвздошной кишки. В данной подгруппе пациентов были проанализированы результаты проведенных операций и выявлены клинические и морфологические предикторы обезвоживания и повторной госпитализации.

Автором установлено, что после формирования илеостомы слизистая оболочка приводящей (функционирующей) и отводящей (нефункционирующей) петли тонкой кишки претерпевает структурные изменения. При сравнении архитектоники кишечной стенки при формировании стомы и при ее ликвидации в динамике отмечено, что в среднем происходит увеличение высоты ворсинок в $1,586 \pm 0,68$ раза в функционирующей петле ($p=0,006$). Соотношение ворсинка/крипта также увеличивается в среднем в $1,15 \pm 0,38$ раз по сравнению с результатами, полученными при формировании илеостомы ($p=0,001$).

Отводящая (нефункционирующая) петля илеостомы характеризовалась атрофией кишечных ворсинок и фиброзом слизистой оболочки вследствие выключения ее из процесса всасывания. Так высота ворсинок уменьшилась в

среднем в $1,8 \pm 1,49$ раза ($p=0,021$), а показатель ворсинка/крипта – в $1,53 \pm 0,73$ раза ($p=0,048$) по сравнению с результатами, полученными при формировании илеостомы.

После анализа результатов лечения пациентов данной подгруппы автором выявлены клинично-инструментальные и морфологические предикторы обезвоживания и повторной госпитализации. Им установлено, что на повторную госпитализацию из-за обезвоживания влияют следующие факторы: статус ASA ≥ 3 , возраст ≥ 65 , наличие у пациентов ГБ, прием иАПФ и БРА, СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², наличие СД, отношение ворсина/крипта менее 4,38, наличие фиброза в слизисто-подслизистом слое кишечной стенки. На основании выявленных предикторов автором была разработана формула, калькулятор и шкала оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации.

Глава 4 посвящена непосредственным результатам резекций прямой кишки с формированием превентивных стом, где автор сравнивает превентивные илео- и трансверзостому с рандомизированным (группа 1) и персонализированным (группа 2) выбором варианта стомы.

Автором отмечено, что при анализе результатов лечения у пациентов с рандомизированным выбором варианта стомы в подгруппе больных с илеостомой чаще возникал перистомальный дерматит ($p=0,039$), парез ЖКТ ($p=0,030$). 10 (17,5%) пациентов с илеостомой госпитализировались повторно из-за возникающего обезвоживания, в подгруппе пациентов с трансверзостомой такого осложнения не встречалось ($p=0,002$). В подгруппе пациентов с трансверзостомой достоверно чаще регистрировалась несостоятельность швов стомы, которая не встречалась у пациентов с илеостомой, пролапс стомы и формирование парастомальной грыжи.

На втором этапе исследования во второй группе пациентов в предоперационном периоде выполняли колоноскопию с биопсией слизисто-подслизистого слоя терминального отдела подвздошной кишки. Определяли клинично-инструментальные и морфологические предикторы обезвоживания и повторной госпитализации. Выбор варианта превентивной стомы осуществляли персонализировано для каждого пациента с помощью разработанных автором калькулятора и шкалы оценки риска обезвоживания и повторной госпитализации.

Пациентам с низким и средним риском формировали илеостому, с высоким риском – трансверзостому. Пациенты распределены по двум подгруппам: подгруппа 2.1 – пациенты с превентивной илеостомой, (n=56), подгруппа 2.2 – пациенты с превентивной трансверзостомой (n=32).

При сравнении осложнений в подгруппах с персонализированным выбором стомы получено, что частота несостоятельности колоректального анастомоза статистически значимо не различалась ($p=0,472$). В подгруппе пациентов с илеостомой она составила 5,4%, в подгруппе пациентов с трансверзостомой – 9,4% ($p=0,472$).

У пациентов с илеостомой чаще возникал перистомальный дерматит – 14,4 % против 3,1% у пациентов с трансверзостомой ($p=0,098$), парез ЖКТ – 19,6% против 3,1% соответственно ($p=0,03$). Частота повторной госпитализации из-за обезвоживания в подгруппе пациентов с илеостомой составила 3,6%, в подгруппе пациентов с трансверзостомой такого осложнения не встречалось, разница оказалась статистически не значима ($p=0,280$).

У пациентов с трансверзостомой достоверно чаще регистрировали несостоятельность швов стомы ($p=0,005$), пролапс стомы ($p=0,017$), и формирование парастомальной грыжи ($p < 0,001$). Такие осложнения, как ретракция и некроз стомы, в обеих подгруппах не встречались. Для проверки эффективности персонализированного подхода к выбору стомы проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов до и после его применения.

Среди пациентов с превентивной илеостомой (подгруппы 1.1 и 2.1) применение персонализированного подхода к выбору варианта превентивной стомы позволило существенно снизить количество повторных госпитализаций в стационар по поводу обезвоживания - с 17,5% до 3,6% ($p=0,016$).

Среди всех пациентов применение персонализированного подхода к выбору превентивной стомы позволило снизить процент повторной госпитализации из-за обезвоживания среди всех пациентов с 9,2% до 2,3% ($p=0,044$).

На основании полученных результатов автор доказывает значимость применявшегося им усовершенствованного лечебно-диагностического алгоритма, который позволяет аргументированно подойти к выбору оптимального варианта

превентивной стомы у пациентов перед планируемой низкой передней резекции прямой кишки.

В дополнении автор приводит результаты выполненных реконструктивно-восстановительных операций. Он сообщает, что из 15 пациентов, у которых в исследовании возникла несостоятельность колоректального анастомоза, 5 (33,3%) пациентам все-таки удалось выполнить реконструктивную операцию после закрытия дефекта в области анастомоза консервативно. Из 107 пациентов, которым выполнена ликвидация превентивной стомы, 7 (6,2%) пациентам с илеостомой ($p=0,02$) операция выполнена во время повторной госпитализации из-за возникшего обезвоживания, не поддающегося консервативной терапии, что говорит о возможности более раннего закрытия стомы у пациентов с таким осложнением как обезвоживание. Существенной разницы в продолжительности и осложнениях при реконструктивно-восстановительных операциях автором выявлено не было.

В **заключении** автор кратко излагает суть диссертационной работы, и на основании полученных результатов обосновывает значимость усовершенствованного алгоритма выбора варианта превентивной стомы, который основан на активном предоперационном выявлении предикторов обезвоживания и повторной госпитализации, применении разработанного им калькулятора и шкалы, что в совокупности позволило достичь значительного улучшения результатов проводимого лечения.

Выводы и практические рекомендации обоснованы и полностью соответствуют поставленным цели и задачам, достоверность их не вызывает сомнений. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Автореферат построен по традиционной схеме, полностью отражает основные положения диссертации и соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Заключение

Диссертационная работа Максимкина Александра Ивановича на тему: «Персонализация выбора превентивной стомы при низкой передней резекции прямой кишки», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук, является законченной научной квалификационной работой и содержит новое решение актуальной научной задачи по улучшению результатов лечения пациентов, страдающих раком прямой кишки, которым предстоит передняя резекция прямой кишки.

Диссертационная работа соответствует Паспорту специальности 3.1.9. Хирургия, отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 (с изменением Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335, от 2 августа 2016 года №748, от 29 мая 2017 года №650, от 28 августа 2017 г. №1024 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор Максимкин Александр Иванович достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 Института хирургии
ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский
Университет)

С.Г. Шаповальянц

Подпись д.м.н., профессора С.Г. Шаповальянца заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент



О.М. Демина

«18» ноября 2024 г.