

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Дюжевой Татьяны Геннадьевны на диссертационную работу К.А. Тупикина «Пострезекционная печеночная недостаточность (факторы риска, профилактика, прогноз)», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

### **Актуальность**

В последние годы отмечена тенденция к увеличению числа больных с очаговыми образованиями печени, как злокачественного, так и доброкачественного характера. Хирургическое лечение является главным составляющим комбинированного лечения первичного и метастатического рака печени, способствующим увеличению продолжительности жизни больных. Современные технологии и техника операций позволяют выполнять резекции печени большого объема, однако развитие печеночной недостаточности в послеоперационном периоде снижает эффективность выполненных вмешательств. Частота развития печеночной недостаточности варьирует от 0 до 32%. Выполнение резекции печени с учетом риска развития осложнений возможно лишь у 20-30% пациентов.

Проблема прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности становится одной из самых актуальных в хирургической гепатологии. В литературных источниках в достаточной мере отражены факторы, влияющие на развитие печеночной недостаточности, относящиеся к морфологическому состоянию паренхимы печени, размерам очага, объему остающейся после резекции паренхимы, функциональным пробам печени. Однако, в трактовке результатов различными авторами имеются противоречия, вопросам комплексного прогнозирования развития печеночной недостаточности уделено не так много внимания, отсутствуют дооперационные и послеоперационные системы прогноза, недостаточно изучены факторы прогноза, являющиеся определяющими в различные этапы до, во время и после операции. Все это снижает возможность проведения адекватного статистического анализа. Кроме того, отсутствует алгоритм ведения пациентов с печеночной недостаточностью.

Таким образом, изучение факторов риска развития, профилактики и прогноза пострезекционной печеночной недостаточности на различных этапах периоперационного периода является актуальным.

### **Научная новизна**

В представленной работе, на основе ретроспективного анализа клинических данных, К.А. Тупикиным были выбраны и изучены различные показатели, которые были оценены в качестве факторов риска развития печеночной недостаточности в периоперационном периоде (до, во время и после операции). Рассчитаны их пороговые значения, превышение которых достоверно

ухудшает прогноз оперативного лечения. Это позволило разработать многофакторные шкалы прогнозирования печеночной недостаточности после больших резекций печени, поданы заявки на получение патентов. Определены параметры, определяющие необходимость проведения профилактического лечения до операции и показания к проведению этапных операций, направленных на повышение функциональных резервов печени.

### **Практическая значимость**

Автором определен оптимальный алгоритм диагностики, определяющий прогноз пострезекционной печеночной недостаточности на дооперационном этапе. Определены интраоперационные параметры, неблагоприятно влияющие на развитие печеночной недостаточности в послеоперационном периоде. Определены показатели, которые в первые сутки после операции позволяют предположить развитие дальнейших неблагоприятных событий со стороны функции печени, что позволяет провести корректирующую терапию и улучшить непосредственные результаты лечения данной категории больных.

Использование предложенных многофакторных прогностических шкал развития пострезекционной печеночной недостаточности, разработанных К.А. Тупикиным, позволит дифференцированно подойти к отбору пациентов на операцию, выбрать адекватный объем операции, а так же позволит достичь благоприятного прогноза в раннем послеоперационном периоде.

### **Структура и содержание работы**

Диссертация К.А. Тупикина написана в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы, представляющей клиническую характеристику больных и методы исследования, 2 глав, отражающих анализ собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 106 листах машинописного текста, включает 22 таблицы и 16 рисунков. Работа написана в соответствии с требованиями ВАК РФ.

**Во введении** автор кратко обосновывает актуальность и отмечает недостаточную освещенность проблемы, что определяет необходимость дальнейших исследований для достижения поставленной цели. Цель и задачи сформулированы корректно. Задачи конкретны и позволяют полностью достичь цели проведенного исследования. Раздел «Научная новизна» полностью отражает проведенный автором анализ возможностей ранней диагностики и прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности. Из научной новизны вытекает практическая значимость работы, которая достаточно точно определена автором.

**В обзоре литературы** довольно полно, подробно и всесторонне проанализированы причины развития, известные факторы риска развития и методы профилактики пострезекционной печеночной недостаточности. Автор завершает обзор собственным анализом современного состояния проблемы профилактики и прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности, отмечая, что в отечественной и зарубежной литературе факторы риска многочисленны, противоречивы, а имеющиеся методы профилактики и ранней диагностики недостаточны и не показывают высокой клинической эффективности.

Обзор написан хорошим литературным языком, отражает скрупулезность автора и знание литературы. Перечень использованной литературы включает 141 источник, из них 12 отечественных и 129 иностранных авторов, что является достаточным для всестороннего анализа имеющихся в литературе данных.

**Вторая глава** посвящена общей характеристике больных и методам исследования. Работа основана на результатах анализа лечения 247 пациентов, которым выполнены большие резекции печени. Автором проведен ретроспективный анализ дооперационных, интраоперационных клинических, лабораторных и инструментальных показателей, а также данных послеоперационного периода до момента выписки из стационара. Пациенты были отобраны для исследования путем сплошной выборки с использованием статистических карт выбывших из стационара.

Всем пациентам на этапе предварительного обследования выполнялась мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением, после оценки данных которой принималось предварительное решение о предстоящем объеме оперативного вмешательства. При предполагаемых больших объемах резекции проводилась КТ-волюметрия с оценкой общего объема печени, опухоли и части печени, планируемой к удалению, а также предполагаемого объема остающейся паренхимы печени.

Анализ интраоперационных показателей основывался на продолжительности оперативного вмешательства, длительности ишемии паренхимы печени (пережатие гепатодуоденальной связки либо полная сосудистая изоляция), объеме кровопотери, а также уровне концентрации лактата крови к периоду окончания операции.

В послеоперационном периоде была определена группа из 189(76,5%) пациентов, у которых отмечались признаки пострезекционной печеночной недостаточности, и группа из 58 (23,5%) больных, у которых ее признаков не было. Среди пациентов, у которых отмечались признаки ППН, в свою очередь, определены три группы различных проявлений ППН в соответствии с критериями ISGLS.

Для определения значимости факторов риска был проведен сравнительный однофакторный анализ групп пациентов без печеночной недостаточности и с печеночной недостаточностью. Для определения значимости каждого из факторов проводился многофакторный анализ. Корреляционный анализ проведен для определения связи степени тяжести печеночной недостаточности с выраженностью фактора риска.

Проведение подобной работы позволило всесторонне и полноценно изучить проблему, сделать обоснованные научные выводы. Были использованы современные методы исследования. Замечаний по главе нет.

**В третьей главе** диссертации описаны данные, полученные автором в ходе проведенного статистического анализа. Глава по смыслу подразделяется на несколько частей. В первой части исследуется взаимосвязь объема выполненных оперативных вмешательств и печеночной недостаточности. Также исследуются зависимость развития печеночной недостаточности от таких факторов, как интраоперационная кровопотеря, время операции, время пережатия гепатодуоденальной связки. Проводится сравнительный анализ динамики показателей билирубина, альбумина крови и протромбинового индекса у группы пациентов с печеночной недостаточностью и без таковой. При проведении анализа отмечается, что значимых зависимостей между объемом операции и развитием печеночной недостаточности не выявлено. Наиболее значимыми факторами стали объем интраоперационной кровопотери и время операции. При этом отмечено отсутствие выраженной зависимости между выраженностью указанных факторов и наличием печеночной недостаточности.

Вторая часть третьей главы представлена результатами корреляционного, однофакторного и многофакторного анализов, выполненных автором. Определяются весовые значения разных факторов и их вклад в развитие пострезекционной печеночной недостаточности. Устанавливаются наиболее значимые факторы и пороговые значения, превышение которых достоверно увеличивает риск развития печеночной недостаточности. На основании проведенного анализа выявлены наиболее значимые факторы риска и определен минимальный диагностически значимый набор, необходимый для точной характеристики пострезекционной печеночной недостаточности.

**В четвертой главе** автор приводит результаты двухэтапного лечения пациентов с большими резекциями печени, которым выполнение одномоментной операции не представлялось возможным. Учитывая малое количество материала, автор воздерживается от выводов, какой конкретно способ двухэтапного лечения необходим в каждом конкретном случае, однако показывает целесообразность этапного подхода.

Во второй части четвертой главы автор переходит к описанию разработанных им прогностических мультимодальных систем – нелинейной и линейной. Способ их применения описан подробно, суть разработанных систем отражена в простых формулах. Формулы основаны на применении балльной оценки факторов риска, значимость и весовой вклад которых в развитие печеночной недостаточности после больших резекций печени отражены в третьей главе. Каждый способ применения прогностической системы дается с указанием чувствительности метода.

В конце главы описаны клинические примеры применения прогностических систем до операции и в раннем послеоперационном периоде. Примеры наглядно демонстрируют возможность прогнозирования высокого риска пострезекционной печеночной недостаточности, а также её ранней диагностики уже в первые 6 часов после выполненной операции. Замечаний к главе нет.

В **заключении** подводятся итог проведенной работы, и анализируются полученные результаты.

**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**

Диссертация Тупикина Кирилла Алексеевича «Пострезекционная печёночная недостаточность (факторы риска, профилактика, прогноз)», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, вносящее значимый вклад в развитие хирургической гепатологии. В диссертации содержится решение актуальной задачи хирургической гепатологии – прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности и оптимизации лечебной тактики у пациентов, которым требуется проведение больших резекций печени. Разработанный метод прогнозирования и диагностики, несомненно, улучшит результаты больших резекций печени, позволит усовершенствовать систему дооперационного отбора пациентов и повысит точность послеоперационной диагностики печеночной недостаточности.

Данная работа имеет важное теоретическое и практическое значение, по своему объёму и методическому уровню полностью соответствует требованиям П.9. «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от

