

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Дюжевой Татьяны Геннадьевны, заведующей отделом регенеративной хирургии печени и поджелудочной железы Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) о диссертационной работе Смирнова А.В. «Кистозно-воспалительная трансформация двенадцатиперстной кишки у больных хроническим панкреатитом», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия

### Актуальность

Развитие методов лучевой диагностики, позволяющих получать исчерпывающую информацию о состоянии поджелудочной железы (ПЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК), способствовало обнаружению кистозно-воспалительных изменений ДПК, которые ранее не учитывались при определении тактики лечения больных хроническим панкреатитом (ХП).

Механизм поражения ДПК не вполне ясен и остается предметом дискуссий. Об этом убедительно свидетельствуют различные термины для определения существа поражения ДПК: «дуоденальная дистрофия», «кистозная дистрофия ДПК», «кистозная дистрофия гетеротопированной (аберрантной) поджелудочной железы», «дуоденальная дегенерация», “groove” (бороздчатый) панкреатит, «миоаденоматоз ДПК», «панкреатическая гамартома ДПК», «парадуоденальная киста», «параампулярные кисты стенки ДПК», «парадуоденальный панкреатит».

Существует теория о независимом от ХП воспалении эктопированной в стенку ДПК панкреатической ткани («дуоденальная дистрофия»). Объективной реальностью являются пациенты, у которых имеются фиброзно-кистозные изменения стенки ДПК, непосредственно прилежащей к ПЖ, а основная железа при этом интактна. Возможность регресса воспалительно-кистозных изменений в стенке ДПК из-за отсутствия адекватного дренирования через атрезированные протоки признана минимальной.

Другие исследователи, на основании изучения препаратов эмбриона человека, опровергают существенную роль гетеротопии ПЖ в патогенезе кистозной трансформации ДПК. Обоснованием такого мнения являются данные о внедрении фетальной ПЖ в ДПК до подслизистого слоя с последующей инволюцией этой ткани и сохранением ее в стенке ДПК только выше уровня большого сосочка двенадцатиперстной кишки, которая

дренируется через санториниев проток. Приверженцы этого мнения считают, что такая ситуация характерна для 65-100% популяции и считается нормальным вариантом анатомии.

Тем не менее, независимо различной трактовки морфологических данных, клиническая проблема существует, она обусловлена субъективными жалобами пациентов (сильный болевой синдром), нарушением проходимости двенадцатиперстной кишки, подтверждена данными объективного исследования (КТ-признаки кистозно-фиброзного поражения как изолированно ДПК, так и в сочетании с фиброзным поражением различных отделов ПЖ) и требует решения.

Вопрос о тактике лечения (консервативное, миниинвазивные дренирующие вмешательства, хирургическое: панкреатодуоденальная резекция, органосберегающие операции, связанные с резекцией ДПК и сохранением ПЖ) однозначно не решен.

Это обусловлено небольшим числом наблюдений и анализом результатов различных подходов к хирургическому лечению, о чем свидетельствуют литературные данные. Наиболее эффективным методом лечения является операция Whipple и пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция, хотя она сопряжена с большим числом осложнений. Рассматривается вопрос об использовании при изолированной форме поражения ДПК панкреатосохраняющих операций с резекцией ДПК.

В Институте хирургии им. А.В. Вишневского имеется наибольший в России и один из наибольших в мире опыт лечения больных с кистозной трансформацией ДПК. В проведенном ранее исследовании Ваньковича А.Н. (заболевание трактуется как дуоденальная дистрофия), основанном на анализе результатов лечения 54 больных (набор материала закончен в 2012 г) обоснован различный подход к выбору операции в зависимости от формы поражения ДПК: изолированной при незначительных изменениях в ПЖ или их сочетании. Показана возможность успешного выполнения панкреатосохраняющих операций, не отличающихся от операции Whipple и пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции по непосредственным результатам и превышающих первые по критериям качества жизни в отдаленном периоде. Консервативное лечение было неэффективным, однако число наблюдений было небольшим.

Диссертационная работа Смирнова А.В. является продолжением исследований по диагностике и лечению кистозной трансформации ДПК у больных хроническим панкреатитом. Она направлена на решение существующих проблем тактической неопределенности в отношении лечения таких больных, что и определяет её актуальность.

## **Научная новизна**

В представленной работе на основании ретроспективного анализа диагностики и лечения 92 больных, данных патоморфологического исследования двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы сформулирована теория патогенеза кистозно-воспалительной трансформации двенадцатиперстной кишки, изменений прилегающей парапанкреатической клетчатки у больных хроническим панкреатитом и обоснована концепция патогенетически обоснованных методов хирургического и терапевтического лечения больных хроническим панкреатитом с кистозно-воспалительной трансформацией двенадцатиперстной кишки.

## **Практическая значимость**

Автором на основании клинико-инструментальных методов обследования разработан алгоритм выбора лечебной тактики при кистозно-воспалительной трансформации двенадцатиперстной кишки. Определены принципы консервативного лечения.

Определен круг пациентов, страдающих хроническим панкреатитом с кистозно-воспалительной трансформацией двенадцатиперстной кишки, которым показано выполнение минимально инвазивных внутрипросветных эндоскопических вмешательств.

Обоснованы показания для выполнения радикального лечения в объеме панкреатодуоденальной резекции при наличии грубых органических изменений головки поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки со стенозированием просвета.

## **Структура и содержание работы**

Диссертация А.В. Смирнова написана в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, двух глав, отражающих анализ собственных исследований, решающих три задачи, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 111 страницах, иллюстрирована 15 таблицами и 23 рисунками. Работа написана в соответствии с требованиями ВАК РФ.

**Во введении** полностью раскрыты актуальность, цель и задачи работы, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая ценность исследования. Цель и задачи четко обозначают практический и теоретический вектор работы:

1. Определить информативность клинических проявлений и различных методов инструментального обследования больных хроническим панкреатитом с кистозно-воспалительной трансформацией двенадцатиперстной кишки.

2. Оценить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных хроническим панкреатитом с кистозно-воспалительной трансформацией двенадцатиперстной кишки.

3. Разработать тактику медикаментозного и хирургического лечения больных хроническим панкреатитом с кистозно-воспалительной трансформацией двенадцатиперстной кишки.

**В обзоре литературы** подробно и всесторонне проанализированы данные о морфологическом субстрате заболевания, особенностях его клинических проявлений и инструментальной диагностики, результатах применения различных тактических подходов к лечению.

Автор завершает обзор собственным анализом современного состояния проблемы. Подводя итог анализу литературных данных, автор отмечает, что дефинитивные разногласия и отсутствие четкого понимания патогенеза кистозно-воспалительной трансформации (КВТ) способствуют тактической неопределенности в отношении данной группы пациентов.

Обзор написан хорошим литературным языком, отражает скрупулезность автора и знание литературы. Перечень использованной литературы включает 91 источник (22 отечественных, 69 зарубежных), что является достаточным для всестороннего анализа имеющихся в литературе данных.

Отдельное место в обзоре занимает описание фиброно-кистозных изменений ДПК без признаков ХП в ПЖ. Дискуссия концентрируется на этиопатогенетической роли гетеротопии панкреатической ткани в стенку ДПК. В обзоре приводятся данные об особенностях эмбрионального развития ПЖ: развивается из зачатка ДПК, в результате чего граница между дорсальной частью ПЖ и стенкой ДПК отсутствует, элементы кишечной стенки и панкреатической ткани фактически смешаны. Представлены данные о том, что элементы панкреатической ткани в медиальной стенке ДПК выше большого сосочка двенадцатиперстной кишки, по сути являются вариантом анатомии, который наблюдается у 60% общей популяции.

Вопрос о природе кист в стенке ДПК, безусловно, интересен. Являются ли они ретенционными или возникают в результате воспаления/некроза ткани ПЖ (в работе указано, что у 65,2 % больных в анамнезе был ОП) и как трансформируются в течение заболевания – это тема отдельного исследования, она не являлась задачей данной работы, но очень важно, что автор диссертации проявил большой интерес к этому вопросу, что подтверждает ее научную значимость. Дальнейшие исследования и совместный анализ,

проведенный патоморфологами и клиницистами, безусловно, позволят выявить новые закономерности.

**Вторая глава** посвящена общей характеристике больных и методам исследования. Работа основана на результатах ретроспективного анализа 92 пациентов с различной тактикой лечения: консервативного ведения, эндоскопических манипуляций, резекционными вмешательствами на поджелудочной железе. Комплексное обследование больных, помимо оценки жалоб, сбора анамнеза и физикального осмотра, включало в себя стандартный набор лабораторных и современных инструментальных методов диагностики, использующийся при обследовании пациентов с заболеваниями билиопанкреатодуоденальной зоны (УЗИ, ЭндоУЗИ, КТ, МРТ). Используемые методы позволяют всесторонне и полноценно изучить проблему, сделать обоснованные научные выводы. Замечаний по главе нет.

**В третьей главе - «Клиническая и инструментальная диагностика кистозно-воспалительной трансформации двенадцатиперстной кишки»** - представлены собственные данные и их обсуждение.

Клинические проявления КВТ не отличались от проявлений ХП, у большинства пациентов состояли из болевого и диспепсического синдромов, сопровождающихся потерей массы тела. Механическая желтуха была у 20 больных (21,7%), из которых у 8 она имела при поступлении в клинику, у 7 - ранее была разрешена оперативным путем, а у 5 имела транзиторный характер. Декомпенсированный дуоденальный стеноз имелся у 6 пациентов (6,5%).

При инструментальном обследовании признаки ХП (увеличение размеров головки ПЖ свыше 3,5 см; атрофия ПЖ; вирсунголитиаз и/или кальцинаты паренхимы; расширение панкреатического протока свыше 5 мм; постнекротические кисты) были выявлены у 74 больных, из которых у 44 имелось поражение не только головки, но также тела и хвоста железы. Признаки ХП отсутствовали у 18 больных (19,6%).

Исходя из полученных данных, автор заключает, что КТ – это наиболее информативный метод инструментальной диагностики КВТ. Наиболее специфичным симптомом, выявляемым при лучевой диагностике КВТ, было утолщение стенки кишки более 5 мм. Помимо этого в 88% случаев определялись кисты в стенке ДПК или в зоне «борозды», расширение (отек) зоны «борозды» и смещение гастродуоденальной артерии в вентро-медиальном направлении в 62%

Учитывая высокую чувствительность КТ-метода диагностики признаков КВТ автор считает, что он является достаточным для верификации диагноза и последующего

определения лечебной тактики. При этом отмечает, что нельзя недооценивать роль МРТ и эндо - УЗИ в качестве уточняющих методов.

На основании клинико-инструментальных данных выделено 3 основных варианта КВТ в зависимости от наличия признаков ХП:

1. ХП с преимущественным поражением головки ПЖ (постнекротические кисты, кальцинаты, билиарная/портальная гипертензии) в сочетании с КВТ (44 больных – 47,8%).
2. ХП с указанными выше морфологическими изменениями всех отделов ПЖ и КВТ (30 пациентов - 32,6%);
3. Изолированная КВТ без инструментальных признаков ХП (18 больных – 19,6%)

Принципиальных замечаний по главе нет.

**В четвертой главе - «Результаты хирургического лечения больных с кистозно-воспалительной трансформацией стенки двенадцатиперстной кишки» -** отражены непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с КВТ. Кроме того, представлены результаты морфологического исследования операционного материала.

Следует отметить, что хотя в выводах диссертации и обозначен приоритет консервативной терапии и/или эндоскопических минимально-инвазивных вмешательств при неосложненном ХП, подобный опыт у автора крайне ограничен – всего 9 пациентов с медианой наблюдения 14 месяцев. При этом треть больных, которым изначально была показана консервативная тактика, все-таки были оперированы (неэффективность терапии, невозможность исключить опухоль). Автор логично предполагает необходимость и принципиальную возможность консервативной тактики у данных пациентов, однако однозначный вывод требует, вероятно, дальнейшего накопления опыта.

На основе анализа непосредственных результатов хирургического лечения изолированной КВТ, автор приходит к выводу, что оно оправдано лишь в крайних ситуациях в связи с высоким риском тяжелых послеоперационных осложнений, особенно при так называемой «мягкой» ПЖ. Однако тяжелый болевой синдром и нарушение дуоденальной проходимости, неподдающиеся консервативной терапии – безусловное показание для операции.

При наличии осложнений ХП, сочетающихся с КВТ, необходимость хирургического лечения не вызывает сомнения. Выполненные операции (83) включали панкреатодуоденальную резекцию у 38 больных (гПДР – 11, пПДР – 27), циркулярную

резекцию ДПК с резекцией головки ПЖ – 15, панкреассохраняющие резекции ДПК – 6, различные дуоденумсохраняющие резекции головки ПЖ – 19, формирование обходных анастомозов -2, иссечение кисты ДПК – 2, некрсеквестрэктомия, холецистэктомия, наружное дренирование кисты ПЖ – 1. Значимых отличий между группами хирургического лечения по количеству послеоперационных осложнений не отмечено. Тем не менее, на основании 1 летального исхода у больного с панкреассохраняющей резекцией ДПК автор считает, что хирургическое лечение изолированной КВТ оправдано лишь в крайних ситуациях, а выполнения органосохраняющих резекций ДПК следует избегать.

Отдаленные результаты хирургического лечения в сроки после оперативного вмешательства от 6 до 88 месяцев оценены у 49 пациентов. Медиана наблюдения составила 43 месяца. Значимых отличий в зависимости от вида хирургического вмешательства не было. Ни у одного из пациентов не отмечено симптомов нарушения дуоденальной проходимости. Боли полностью отсутствовали у 32 пациентов (65,3%). Болевой синдром сохранился у 16 больных (32,7%): у 15 его выраженность значительно уменьшилась, 1 пациент сообщил об отсутствии эффекта от операции (ПДР).

При морфологическом исследовании операционного материала, как пишет автор, ни в одном из случаев в стенке ДПК не было обнаружено aberrантной ПЖ. Однако автор описывает у 21 больного (35,6%) элементы панкреатической ткани в медиальной стенке ДПК выше уровня большого сосочка ДПК. Из них в 14 наблюдениях были резидуальные протоковые структуры без ацинусов, в 2 - отмечено наличие рядом расположенных эндокринных островков. У 5 из 59 больных (8,5%) в препаратах стенки ДПК обнаружены протоково-ацинарные комплексы. Это интересный материал для дальнейших исследований, о которых мной было указано в заключении по обзору литературы. В данной главе было бы интересным проведение корреляционного анализа степени выраженности КВТ и наличия элементов панкреатической ткани в ДПК.

Данные морфологического исследования свидетельствуют о наличии в резецированной ткани головки ПЖ микроскопических признаков ХП у всех больных, однако у незначительной части больных они были слабо выражены при проведении КТ. Автор классифицирует этих пациентов как больных изолированной КВТ. В литературе для обозначения этой группы встречаются термины «парадуоденальный панкреатит» и «дуоденальная дистрофия». Повторюсь, что установление истинной причины данных изменений еще предстоит уточнить, но с клинических позиций важно ориентироваться на жалобы и данные инструментальных (главным образом, лучевых) методов исследования.

В заключении подводится итог проведенной работы, и анализируются полученные результаты.

Выводы и практические рекомендации обоснованы данными проведенного исследования и полностью соответствуют поставленным цели и задачам, достоверность их не вызывает сомнений.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Автореферат отражает основные положения диссертации.

### Заключение

Диссертация Смирнова Александра Вячеславовича «Кистозно-воспалительная трансформация двенадцатиперстной кишки у больных хроническим панкреатитом» представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, в котором на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать, как научное достижение, имеющее существенное значение для улучшения результатов хирургического лечения больных хроническим панкреатитом с кистозно-воспалительной трансформацией двенадцатиперстной кишки.

Представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям П.9. «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Смирнов А.В. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

Доктор медицинских наук, профессор

Зав. отделом регенеративной хирургии печени и поджелудочной железы Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

г. Москва ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
8 (916) 983-58-97. E-mail: dtg679@gmail.com

Подпись профессора Дюжевой Т. Г. заверяю



*T. G. Dyuzheva*

Т.Г. Дюжева

