

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Свиридова Сергея Викторовича на диссертационную работу Ковалеровой Натальи Борисовны на тему «Периоперационная нутритивная поддержка в рамках программы ранней реабилитации у пациентов после экстирпации пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 - анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

### **Актуальность избранной темы.**

Больные с заболеваниями пищевода (ЗП) всегда рассматривались, как наиболее тяжелые пациенты в аспекте исходных и приобретенных на этапах лечения метаболических нарушений. Не вызывает сомнений, что дифференциация пациентов с ЗП, безусловно, должна присутствовать в зависимости от патогенеза заболевания, но всех их без исключения следует рассматривать, как потенциальных в рамках развития белково-энергетических нарушений (БЭН). В этой связи нутритивной поддержке (НП) должно отводиться важнейшее место в структуре комплексной интенсивной терапии. Не вызывает сомнений, что наиболее тяжелым контингентом среди пациентов с ЗП являются онкологические больные, у которых, как правило, исходно имеются чрезвычайно низкий индекс массы тела (ИМТ), гипоальбуминемия, гипропротеинемия, расстройства микронутриентного статуса, а в процессе хирургического лечения на фоне стресс-ответа и гиперметаболизма-гиперкатаболизма данные расстройства гомеостаза могут только усугубляться. Принципиально важным является выбор оптимального метода НП с акцентом на раннее энтеральное питание (ЭП), что играет ключевую роль в структуре реабилитационных программ после обширных и травматичных операций, в том числе и на пищеводе. В тоже время именно выбор метода ЭП является предметом обширных дискуссий и требует изучения и дальнейшего совершенствования. Окончательно не решен вопрос

о раннем применении перорального питания после экстирпации пищевода (ЭП) с пластикой желудочной трубкой. Опасения хирургов связаны с развитием ранней несостоятельности анастомоза. Это, пожалуй, главный алгоритм против раннего перорального питания (РПП) у данного контингента хирургических больных. В тоже время персонализированный подход к лечению больных после ЭП обязательно «найдет» свою нишу для клинического применения РПП в рамках НП и ранней реабилитации пациентов. Главное правильно распределить показания, ограничения и противопоказания к РПП с учетом клинической картины, особенностей оперативного лечения и состояния внутриплеврального анастомоза. В этой связи актуальность и практическая значимость настоящей диссертационной работы не вызывает сомнений.

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

Цель диссертационной работы направлена на улучшение результатов лечения пациентов, перенесших экстирпацию пищевода и одномоментную пластику пищевода желудочной трубкой, путем выбора типа нутритивной поддержки в послеоперационном периоде.

Данная направленность исследования чрезвычайно актуальна для анестезиологии и реаниматологии, хирургии пищевода и отражает данные мировой и отечественной статистики по увеличению числа пациентов с ЗП, которым выполнены обширные и травматичные оперативные вмешательства.

Для достижения поставленной цели автору потребовалось решение 4 задач, что определило весь ход дальнейших исследований и был направлен на разработку методологического подхода НП у пациентов после экстирпации пищевода.

Достоверность исследований подтверждена достаточным объемом первичного материала (90 пациентов после ЭП) и высоким уровнем

проведенных исследований. Статистическая обработка проведена на современном научном уровне.

Выводы соответствуют задачам исследования, практические рекомендации конкретны. Автореферат является законченным научным трудом, в котором последовательно отражены основные положения диссертационной работы.

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.**

В исследование включены 90 пациентов после эзофагоэктомии (ЭЭ) с одномоментной пластикой пищевода желудочной трубкой. Автор подчеркивает, что исследование было выполнено в два этапа, когда на первом этапе выполнено проспективное рандомизированное одноцентровое исследование, в котором 60 пациентов были разделены на две группы: основную (n=30), в которой применялся протокол РПП и контрольную группу (n=30), где РПП не применялось, а использовалось парентеральное питание (ПП). На втором этапе исследования оценена возможность протокола ускоренной реабилитации пациентов, где сравнивались результаты лечения, частота и характер осложнений в основной (n=30) и контрольной группе (n=30), в которых применялся протокол ускоренной реабилитации после операции, с ретроспективной группой (n=30), лечение которой проводилось до внедрения ERAS-протокола в работу клиники.

Автором четко определены критерии включения и исключения пациентов из исследования. У всех пациентов были детально проанализированы данные соматометрических измерений, включая оценку индекса массы тела (ИМТ) и толщину кожно-жировой складки на трицепсом (КЖСТ). Характерно, что у 13% пациентов в группах исследования ИМТ был менее 18 кг/м<sup>2</sup>, а у 50 % и 43% в основной и контрольной группах соответственно ИМТ находился в диапазоне 18-25 кг/м<sup>2</sup>. Также детально представлена общая характеристика клинического материала в ретроспективной группе (n=30). Замечаний по представленному материалу нет.

Помимо динамики ИМТ и КЖСТ на скрининговом этапе учитывались данные, полученные при заполнении стандартных прогностических шкал:

NRS-2002 и ASA. Среди биохимических показателей или маркеров БЭН автором исследовались у пациентов в периоперационном периоде: альбумин, преальбумин, трансферрин, сывороточное железо, холестерин, триглицериды, С-реактивный белок (СРБ), анализировали общий анализ крови, уровень лейкоцитов, уровень лимфоцитов, т.е. выполнены все международные требования для динамического контроля БЭН при проведении НП.

Автор исчерпывающе и глубоко описала методики исследования у пациентов всех групп, которые проводились у пациентов после ЭП на протяжении восьми послеоперационных дней с детализацией, как методов анестезии, послеоперационного обезболивания, проведения инфузионной терапии и НП, которой, безусловно, было уделено особое внимание. Замечаний по представленному материалу нет.

Ключевым аспектом диссертации было создание алгоритма периоперационного ведения пациентов с заболеваниями пищевода до- и после ЭП с пластикой желудочной трубкой.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Автор полностью справился с поставленными задачами. Доказана возможность проведения РПП у пациентов после ЭП с единовременной пластикой желудочной трубкой. Выявлена не только эффективность метода, но и определен ряд позитивных аспектов данной тактики лечения пациентов, особенно на этапе ранней реабилитации больных, начиная с первых суток послеоперационного периода.

Доказано, что у пациентов с ЭП, у которых на момент госпитализации отсутствовали нарушения питательного статуса, а также не было трофических нарушений в области анастомоза после операции, т.е. хирургические аспекты развития несостоятельности анастомоза были маловероятны назначение РПП является не только безопасным, но и эффективным способом НП, позволяющим достоверно снизить общее время пребывания пациентов в стационаре, уменьшить общее число послеоперационных осложнений, главным

образом за счет снижения числа инфекционных легочных и кардиальных осложнений.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.**

Диссертационная работа построена по классическому принципу, изложена на 161 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований. Представлены заключение, выводы, практические рекомендации, приложение. Список публикаций представлен 124 источниками, из которых 33 отечественных и 91 иностранная публикация. Иллюстративный материал состоит из 25 таблиц, 15 рисунков, в приложении представлено «Руководство для пациентов, которым предстоит пластика пищевода» (2018).

Обзор литературы раскрывает проблему клинического питания в современной медицине в целом и в хирургии пищевода, в частности. Автор последовательно вводит читателя в глубину проблемы диагностики БЭН, формирования белкового и энергетического дисбаланса у хирургических больных на этапах лечения в стационаре, обсуждаются вопросы формирования дисфагии и пути ее лечения, значимость ERAS-протокола и ранней реабилитации пациентов после обширных и травматичных операций, обсуждаются аспекты индивидуального подхода к выбору НП у хирургических больных, детально рассмотрена тактика НП у пациентов после ЭП и др. Большое внимание уделено патофизиологии пищеварения, даны определения таким понятиям, как «голод» и «анорексия-кахексия» у онкологических больных, определены роль и значение таких биохимических факторов в формировании БЭН, как повышенный уровень провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкина  $1\beta$  (ИЛ  $1\beta$ ), интерлейкина  $6$

(ИЛ-6), интерферона  $\gamma$  (ИТФ $\gamma$ ) и др., детально описаны биохимические маркеры БЭН.

Автор отмечает, что у пациентов с доброкачественной патологией пищевода исходная недостаточность питания обусловлена неполным голоданием. При этом происходит постепенная адаптация организма человека к гипометаболизму с целью сохранения запасов энергии, а после истощения запасов гликогена в печени, мозг становится зависим от глюконеогенеза, который возможен благодаря распаду белков мышечной ткани. При наличии дисфагии у пациента к синдромам анорексии-кахексии и гиперметаболизма-гиперкатаболизма добавляются синдром неполного голодания и кишечной недостаточности, что приводит к тяжелой степени БЭН, которая выявляется у 50-80% онкологических больных, включая пациентов с раком пищевода.

Специальный раздел обзора литературы посвящен периоперационной НП в хирургии пищевода. Данный раздел написан очень глубоко и четко. Автор определила, что «хирургия пищевода – одна из самых сложных и опасных областей хирургии». Представлены исторические вехи развития торакальной хирургии пищевода, описаны проблемные вопросы интенсивной терапии в послеоперационном периоде у данного контингента больных. Показано, что по данным мировой и отечественной статистики именно мышечная дистрофия является пусковым моментом целого ряда послеоперационных осложнений после ЭП. Так пневмония возникает в 22,6-30,7% случаев, что повышает смертность на 10% и снижает 5-летнюю выживаемость на 12%. Дефицит белков приводит к ухудшению регенерации тканей и несостоятельности анастомоза, что является вторым по частоте послеоперационным осложнением, которое возникает в 19,7% случаев. Нельзя сбрасывать со счета и высокую вероятность кардиальных осложнений, которые наблюдаются у 13,5% пациентов. Автор подчеркивает важную роль в уменьшении количества осложнений качественной предоперационной подготовки пациента и коррекции БЭН на дооперационном этапе.

Чтобы четко определить проблемные вопросы НП у больных после ЭП автор детально рассматривает современные рекомендации, предложенные международными ассоциациями по клиническому питанию: Американским обществом парентерального и энтерального питания (ASPEN), Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN), Российской федерацией анестезиологов-реаниматологов (ФАР). Автор подчеркивает, что при заболеваниях пищевода проведение НП в предоперационном периоде достаточно сложная и многофакторная задача, однако нерешенных проблем в ней практически нет. Не подлежат обсуждению необходимость энтерального введения нутриентов и всего лишь вспомогательная роль ПП на этапе предоперационной подготовки у больных даже с полной дисфагией. Рекомендации ESPEN указывают на необходимость раннего начала ЭП пациентов в послеоперационном периоде. Аналогичные взгляды определены в рекомендациях ERAS-сообщества 2019 г. В тоже время нельзя не согласиться с автором в том, что одним из главных постулатов концепции ERAS в других областях хирургии, но не в хирургии пищевода, является РПП пациентов, что, безусловно, существенно уменьшает частоту послеоперационных осложнений и ускоряет реабилитацию. Однако нет четких представлений о безопасности РПП с первых суток после ЭЭ, т.к. основные опасения связаны с развитием несостоятельности анастомоза и аспирацией в раннем послеоперационном периоде.

В целом обзор литературы интересен, написан хорошим литературным языком, иллюстрирован 6 красочными рисунками. Данный раздел диссертации показывает высокую эрудицию автора и профессионализм в суждениях.

В главе III представлены «Результаты исследований». Кратко остановимся на наиболее важных из них.

- **безопасность и эффективность РПП у пациентов после эзофагэктомии с одномоментной пластикой.**

Главная задача была направлена на выявление группы осложнений у пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде проводилась РПП по разработанной схеме в сравнении с пациентами контрольной группы, где с первых суток после операции применялось ПП. Безусловно, всех интересовало число осложнений в 1-ой группе, а главное развитие (опасность развития) несостоятельности шейного анастомоза. Автор показал, что данное осложнение было выявлено по одному из пациентов в каждой группе, т.е. РПП не увеличивало числа несостоятельности анастомоза.

Итоговые результаты показали, что у пациентов 1-ой группы достоверно раньше восстанавливалась перистальтика ЖКТ, что способствовало отхождению газов и появлению стула. Безусловно, данное обстоятельство ускорило и темп послеоперационной реабилитации. Особенно отчетливо это было видно на 6-е послеоперационные сутки по тесту 6-ти минутной ходьбы и по шкале ВАШ-комфортность.

Автор справедливо заключает, что РПП у пациентов без исходной БЭН и при условии визуальной жизнеспособности кондуита и культы пищевода, отсутствии технического брака при формировании анастомоза безопасно и не увеличивает количество послеоперационных осложнений, а также способствуют достоверно более раннему отхождению газов и появлению стула у пациентов, которые испытывают достоверно меньший уровень дискомфорта от лечения и отмечают хорошее самочувствие. Что касается инфекционных осложнений, неврологических, урологических осложнений и ТЭЛА, то их частота в группах были идентичными, т.е. достоверных различий не получено.

**• показатели нутритивного статуса у пациентов в зависимости от типа НП в послеоперационном периоде.**

Принципиально важным было четко сформировать группы больных для исследования, среди которых отсутствовали бы достоверные различия в питательном статусе. Автором были выдержаны данные требования. Показано, что по системе NRS-2002 достоверность различий между группами составила



$p=0,94$ , по данным ИМТ ( $p=0,54$ ), по показателю толщины КЖСТ ( $p=0,91$ ). Также не было различий в исходных показателях альбумина, трансферрина, преальбумина, СРБ и сывороточного железа, абсолютного числа лимфоцитов, триглицеридов, холестерина. Во время НП на протяжении первых 6-ти дней послеоперационного периода также не было выявлено различий в динамике вышеуказанных соматометрических и биохимических показателей, отражающих питательный статус и БЭН в группах исследования, что позволяет сделать вывод о том, что РПП не уступает по эффективности стандартной схеме ПП у пациентов, у которых исходно значения по NRS-2002 не превышали 3 балла.

- **оценка эффективности программы ранней реабилитации.**

Основной вопрос, на который предстояло ответить автору был связан с оценкой эффективности РПП в рамках ERAS-протокола. Какие результаты были получены? Наиболее существенным можно считать ( $p<0,0002$ ) уменьшение продолжительности госпитализации в стационаре у пациентов, которым проводилась РПП по сравнению с пациентами ретроспективной группы, т.е. у больных на этапах лечения которых не применялся протокол ранней реабилитации. Суммарно у пациентов группы РПП было на 26,6% меньше общего числа осложнений, среди которых наиболее важным следует считать снижение числа легочных осложнений ( $p=0,046$ ), где доминировали показатели уменьшения числа ателектазов и пневмоний, на 6,7% было меньше кардиальных осложнений в послеоперационном периоде, что существенно. Нельзя не согласиться с автором в выводе о том, что внедрение протокола ранней реабилитации позволило улучшить послеоперационные результаты лечения пациентов после ЭП. Благодаря уменьшению стресс-ответа, объема инфузионной терапии и ранней активизации удалось достигнуть более раннего восстановления стула у пациентов и сократить длительность госпитализации. Использование протективной вентиляции легких, дыхательной гимнастики и применения ранней экстубации снизило количество легочных

послеоперационных осложнений, а замена классического послеоперационного голодания с восстановлением энергетических затрат с помощью ГПП на РПП способствовало еще более скорому восстановлению перистальтики кишечника и появлению стула и др.

Глава IV посвящена алгоритму выбора послеоперационной НП. Подчеркивается, что выбор варианта НП зависит от степени дисфагии и исходной БЭН. Автором разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм периоперационной НП после ЭЭ с одномоментной пластикой желудочной трубкой. Алгоритм прост в исполнении, но требует четкого соблюдения методологии его выполнения, своевременной диагностики исходной БЭН у пациентов и контроля в послеоперационном периоде. Это важнейший итог диссертационной работы. Для практического здравоохранения предложен пошаговый алгоритм проведения НП у больных после ЭП без исходной БЭН. Глава иллюстрирована 4 клиническими примерами, в которых отражены подходы периоперационного лечения пациентов с заболеваниями пищевода до- и после ЭП.

Заключение полноценно отражает суть диссертации. Выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из результатов исследования.

Чрезвычайно интересен раздел «Приложение» в котором подробно и иллюстративно представлено «Руководство для пациентов, которым предстоит пластика пищевода», написанное автором совместно с сотрудниками отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка в 2018 г. Были предусмотрены все нюансы лечения пациентов, начиная со «Специального обращения к пациенту и его семье». Пациенту объяснены нюансы операций на пищеводе, объяснены аспекты предоперационной подготовки, включая такие, как дыхательные упражнения с применением побудительного спирометра, четко обозначены необходимость отказа от курения и приема алкоголя, объяснены задачи предоперационного врачебного осмотра, объяснены задачи беседы с анестезиологом. Большое внимание уделялось объяснению тактики

подготовки к операции и послеоперационному периоду, где точно обозначены задачи пациента, родственников и врачей на раннюю реабилитацию пациента.

### **Заключение.**

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 20 марта 2021 г. № 426 “О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации и признании утратившим силу постановление Правительства Российской Федерации от 26 мая 2020 г. № 751”), предъявляемый к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

Автор диссертационной работы Ковалерова Наталья Борисовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

### **Официальный оппонент :**

профессор, заведующий кафедрой анестезиологии,  
реаниматологии и интенсивной терапии л/ф  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова  
Минздрава РФ, доктор медицинских наук  
(3.1.12-анестезиология и реаниматология)

С.В. Свиридов

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1  
Тел.+7(495) 434-14-22. E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru).

Подпись д.м.н., профессора С.В. Свиридова заверяю  
Учёный секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ  
имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ  
к.м.н., доцент

4.10.2021



О.М. Демина