

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.030.01 ПРИ
ФЕДЕРАЛЬНОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ БЮДЖЕТНОМ УЧРЕЖДЕНИИ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМЕНИ А.Н. РЫЖИХ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело N _____

решение диссертационного совета от 12.09.2024 г. №4

о присуждении Варданяну Армену Воскановичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени доктора медицинских наук.

Диссертация на тему «Хирургическое лечение болезни Крона» по специальности 3.1.9. «Хирургия» принята к защите 12 апреля 2024 года (протокол № 6) диссертационным советом 21.1.030.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2), утверждённым приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель, Варданян Армен Восканович, 1982 года рождения, по окончании в 2005 году Московской медицинской академии имени М.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело», с 2005 по 2007 гг. проходил обучение в клинической ординатуре в Государственном Научном Центре (ГНЦ) Колопроктологии. С 2007 по 2010 гг. проходил обучение в аспирантуре по специальности «Хирургия» на базе Российской медицинской академии последипломного образования. С 2010 года зачислен на должность научного сотрудника хирургической группы отдела по изучению воспалительных заболеваний кишечника ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, возглавляемого проф И.Л. Халифом. С 2012 году переведен в отдел онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. В 2015 году назначен на должность заведующего хирургическим отделением онкологии и хирургии ободочной кишки. В 2011 году, под руководством проф Ю.А. Шельгина, защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Место лапароскопической илеостомии в лечении гранулематозного колита». В настоящее время заведующий отделением

хирургии воспалительных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе отдела онкологии и хирургии ободочной кишки Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Ачкасов Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Коротких Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», доцент кафедры госпитальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Гуляев Андрей Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Костенко Николай Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханского государственного медицинского университета г. Астрахань Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук **Алиевым Вячеславом Афандиевичем**, отметило, что диссертация **Варданяна А.В.** является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой. Представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней,

утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 1690 от 24.09.2022), а ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. «Хирургия».

Сопискатель имеет 18 научных работ рекомендованных ВАК РФ, получен 1 патент на изобретение.

Основные положения работы доложены и обсуждены на 19 научно-практических конференциях. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Титов А. Ю. Дифференциально-диагностические критерии эрозивно язвенных поражений анального канала и перианальной кожи / Титов А.Ю., Жарков Е. Е., Варданян А. В., Рыбаков Е. Г. // Колопроктология, 2012. – № 3(41). С. 3-10.

2. Нанаева Б.А. Такролимус при перианальных проявлениях Болезни Крона / Нанаева Б.А., Варданян А.В. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2013. - №3. С. 53-57.

3. Нанаева Б.А. Эффективность терапии такролимусом у больных с перианальными поражениями при болезни Крона / Нанаева Б.А., Варданян А.В., Халиф И.Л. // Терапевтический архив, 2015. – Т 87. №6. С. 83-87.

4. Полетова А.В. Эффективность послеоперационной противорецидивной терапии адалимумабом и азатиоприном при болезни Крона / Полетова А.В., Шапина М.В., Халиф И.Л., Варданян А.В. // Колопроктология, 2018. № 2 (64). С. 73-77.

5. Халиф И.Л. Опыт применения цертолизумаба пэгола в лечении пациентов с болезнью Крона с перианальными поражениями / Халиф И.Л., Нанаева Б.А., Шапина М.В., Варданян А.В. // Терапевтический архив, 2018. Т. 90. № 4. С. 50-54.

6. Варданян А.В. Стриктуропластика в качестве органосохраняющей методики у пациентов с болезнью Крона тонкой кишки / Варданян А.В., Тобоева М.Х., Зароднюк И.В., Орлова Л.П. // Колопроктология, 2019. Т. 18. № 3 (69). С. 77-83.

7. Шапина М.В. Эффективность и безопасность устекинумаба при болезни Крона / Шапина М.В., Нанаева Б.А., Варданян А.В. // Колопроктология, 2019. Т. 18. № 3 (69). С. 119-130.

8. Елигулашвили Р.Р. Возможности магнитно-резонансной энтероколонографии в количественной оценке активности воспалительного процесса в тонкой и толстой кишке при болезни Крона / Елигулашвили Р.Р., Зароднюк И.В., Варданян А.В., Нанаева Б.А., Архипова О.В. // Российский электронный журнал лучевой диагностики, 2020. Т. 10. № 1. С. 99-109.

9. Варданян А.В. Факторы риска развития осложнений у пациентов, оперированных по поводу осложненной формы болезни Крона / Варданян А.В., Шапина М.В., Полетова А.В., Ачкасов С.И. // Хирург, 2021. № 3-4. С. 44-52.

10. Зароднюк И.В. Магнитно-резонансная энтероколонография в оценке активности воспалительного процесса при болезни Крона с применением индексов CDMI и MEGS / Зароднюк И.В. Елигулашвили Р.Р., Веселов В.В., Михальченко В.А., Нанаева Б.А., Варданян А.В., Педа Е.С. // Колопроктология, 2022. Т. 21. № 4 (82). С. 39-48.

11. Варданян А.В. Влияет ли тип формирования анастомоза на риск рецидива при болезни Крона? / Варданян А.В., Аносов И.С., Михальченко В.А., Нанаева Б.А., Ачкасов С.И. // Колопроктология, 2023. Т. 22(1). С. 83-90.

12. Варданян А.В. Безопасность стриктуропластики в хирургическом лечении пациентов с болезнью Крона в сравнении с резекцией кишки / Варданян А.В., Аносов И.С., Сушков О.И., Ачкасов С.И. // Хирург, 2023. № 5-6. С. 12-19.

13. Варданян А.В. Диагностическая ценность КТ энтерографии и ультразвуковой эластографии в установлении фиброзных изменений в стенке кишки у пациентов со стриктурирующей формой болезни Крона / Варданян А.В., Аносов И.С., Михальченко В.А., Ачкасов С.И. // Хирург, 2023. № 5-6. С. 6-11.

На диссертацию и автореферат поступило 5 отзывов:

1) *официального оппонента* Гуляева А.А., где отмечено, что автором разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в области хирургии, в частности колопроктологии, решена крупная научная и практическая проблема – хирургическая тактика лечения пациентов с болезнью Крона. Сформулированные научные положения, выносимые на защиту, являются научно обоснованными. Практические рекомендации сформулированы четко и имеют реальное практическое значение. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит;

2) *официального оппонента* Коротких Н.Н., в котором показано, что сформулированные в работе Варданяна А.В. цель, задачи и научные положения обоснованы, прежде всего, состоянием проблемы хирургического лечения болезни Крона в мире. Приведенные автором выводы и рекомендации основаны на статистически достоверных и научно-обоснованных результатах исследования и в полном объеме отражают задачи работы и ее цель. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит;

3) *официального оппонента* Костенко Н.В., в котором подчеркнуто, что впервые проведен подробный анализ предоперационной подготовки пациентов с болезнью Крона, при которой удастся добиться улучшения результатов хирургического лечения. Внедрение новых эффективных хирургических методов позволило значительно расширить арсенал хирурга при осложненных формах болезни Крона, а основные результаты работы дают возможность четко определять не только тактику, но и стратегию хирургического лечения болезни Крона. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит;

4) *ведущей организации* ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», где отмечено, что диссертация является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению крайне актуальной проблемы современной колопроктологии – хирургическому лечению болезни Крона. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит;

5) *на автореферат* поступил отзыв доктора медицинских наук Беджаняна Аркадия Лаврентьевича, заведующего отделением абдоминальной хирургии и онкологии II ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского». В отзыве на автореферат отмечается актуальность представленного исследования, его научная новизна и практическая значимость полученных результатов, а также отражается личный вклад диссертанта в разработку темы. Отмечено, что диссертационная работа является научно-квалификационной работой, имеющей важное практическое значение для колопроктологии и хирургии. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются ведущими специалистами в области хирургии, в том числе имеют большой опыт лечения больных с хирургическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и внесли большой вклад в развитие этой области медицинской науки, а также наличием у них публикаций по профилю представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что она является одним из ведущих научно-исследовательских учреждений, занимающихся изучением заболеваний толстой кишки и их хирургическим лечением, в том числе и воспалительных заболеваний кишечника. Вклад сотрудников ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» в развитие колопроктологии неоспорим и подтвержден наличием большого количества публикаций по тематикам, близким к таковой диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. **установлено**, что УЗ эластография обладает низкой чувствительностью – 33% и специфичностью – 48% (AUC – 58%) в диагностике рубцовой трансформации кишечной стенки при болезни Крона. Наиболее точным методом диагностики степени выраженности фиброзных изменений пораженных отделов кишечника является КТ – энтерография (чувствительность – 86,5%, специфичность – 76,2%, AUC – 81%).

2. **определено**, что оперативному вмешательству при БК чаще подвергаются молодые пациенты в возрасте до 28 лет ($p=0,01$), в среднем через 36 месяцев от начала заболевания и с поражением терминального отдела подвздошной кишки ($p=0,01$).

3. **выявлено**, что у пациентов с БК в форме терминального илеита предикторами осложнений в послеоперационном периоде являются:

- гормональная терапия на момент операции, ОШ 3,4 (1,2–9,3), $p=0,01$
- абсцесс в брюшной полости, ОШ 3,3 (1,1–9,5), $p=0,02$
- интраоперационная кровопотеря более 200 мл, ОШ 5 (1,1–20,9), $p=0,02$
- продолжительность оперативного вмешательства более 150 минут, ОШ 0,5 (0,05–0,9), $p=0,01$.
- повышение уровня лейкоцитов в крови более $12,3 \times 10^9$ (8,3–17,8) перед операцией (тест Манна-Уитни, $p=0,028$).

4. **установлено**, что у пациентов БК в форме илеоколита предиктором развития осложнений в послеоперационном периоде явилось наличие внутрибрюшного абсцесса, ОШ 2,3 (ДИ 1,09–4,4), $p=0,04$.

5. **определено**, что у пациентов БК с поражением толстой кишки предикторами осложнений в послеоперационном периоде являются:

- мужской пол, ОШ 11 (1,1–109,7), $p=0,04$
- наличие абсцесса в перианальной и параректальной области, ОШ 14,6 (1,9–109,2), $p=0,008$
- гормональная терапия на момент операции ($\chi^2 = 22,2$; $p < 0,001$).

6. **выявлено**, что использование лапароскопических технологий при хирургическом лечении БК в форме терминального илеита уменьшает риск послеоперационных осложнений в 5 раз (ОШ 0,22, ДИ 0,04–0,9; $p=0,004$).

7. **установлено**, что при сравнении стриктуропластики и резекции кишки по частоте и тяжести осложнений достоверных различий получено не было (ОШ 0,89 ДИ 0,1–9,8; $p=0,9$).

8. **определено**, что пролонгированное предоперационное лечение в течение 2,5 месяцев снижает риск формирования стомы в три раза (ОШ 0,3 ДИ 0,02–0,7; $p=0,01$), а развития осложнений в послеоперационном периоде в 5 раз (ОШ 0,2 ДИ 0,08–0,9; $p=0,04$).

9. **выявлено**, что персональный опыт выполнения тринадцати операций по поводу БК сопровождается уменьшением частоты осложнений в послеоперационном периоде в два раза (ОШ – 0,43 ДИ 0,1–0,9; $p=0,04$).

10. **определено**, что продолжительность вмешательства более 155 минут является независимым фактором риска и повышает шанс развития рецидива БК в 6 раз (ОШ

6,3 ДИ 1,79–21,91; $p=0,01$). В тоже время, тип формирования анастомоза не влияет на риск рецидива БК (ОШ 1,46 ДИ (0,57–3,74), $p>0,05$).

Теоретическая значимость исследования обусловлена тем, что:

впервые проведен анализ результатов консервативной терапии БК перед хирургическим лечением. Установлено, что предоперационная терапия в течение 2,5 месяцев у пациентов с поражением илеоцекального отдела кишечника позволяет уменьшить воспалительный компонент по данным УЗИ и КТ, стабилизировать лабораторные показатели (уменьшение уровня СРБ и увеличение показателя уровня альбумина), снизить риски формирования временной стомы в 3 раза и редуцировать развитие осложнений в послеоперационном периоде в 5 раз.

Впервые изучена кривая обучения технике выполнения хирургических вмешательств по поводу осложненных форм БК. При этом установлено, что после тринадцатой операции частота осложнений в послеоперационном периоде уменьшается в два раза.

Поиск предикторов рецидива БК показал, что тип анастомоза не влияет на частоту возврата заболевания, тогда как длительность оперативного вмешательства (более 155 минут) является независимым фактором риска развития рецидива в последующем (ОШ 6,3 ДИ 1,79–21,91; $p=0,01$).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- своевременное принятие решения о проведении предоперационной консервативной терапии у пациентов с осложненными формами БК позволит уменьшить воспаление, существенно снизить частоту послеоперационных осложнений и необходимость формирования временной стомы;

- при выявлении у пациентов с БК коротких (до 10 см) стриктур в тонкой кишке выполнение стриктуропластики позволит сохранить пораженный участок кишки и избежать развития синдрома короткой кишки и мальабсорбции;

- вид анастомоза не играет существенной роли в риске последующего рецидива заболевания, в связи с чем, выбор того или иного варианта кишечного соустья может определяться предпочтением оперирующего хирурга, а для снижения финансовой нагрузки на клинику рекомендуется формирование ручного анастомоза;

- для уменьшения послеоперационного койко-дня и частоты осложнений предпочтительней использование лапароскопических вмешательств у пациентов с БК, в том числе и с инфильтратом брюшной полости;

- использование КТ энтерографии с высокой точностью устанавливает локализацию и степень фиброзных изменений в стенке кишки у пациентов с БК, таким образом данный метод лучевой диагностики является необходимым во всех случаях для определения дальнейшей тактики лечения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

теории, сформулированные в диссертации, не противоречат с опубликованными в мировой литературе материалами по теме работы;

идея внедрения тактики хирургического лечения болезни Крона базируется на анализе и обобщении современных данных мирового опыта лечения болезни Крона. Новые хирургические методы, базирующиеся на этой идее, доказали свою эффективность;

использованы объективные методы инструментальной диагностики;

использованы современные методики сбора, хранения и обработки информации, обоснован подбор единиц наблюдения, критерии включения в исследование;

применено значительное количество современных статистических методик для тщательной обработки и интерпретации полученных данных.

Научные положения, результаты исследования, выводы и практические рекомендации обоснованы результатами анализа достаточного числа клинических наблюдений.

Личный вклад соискателя. Автор провел анализ отечественной и зарубежной литературы по данной проблеме. Были сформулированы цель и задачи диссертации. Лично автором разработаны и внедрены в клиническую практику новые подходы к хирургическому лечению БК. Данные по пациентам с БК заносились в базу данных исследования, проводился мониторинг и обследование оперированных больных, изучены отдаленные результаты лечения. После окончания набора клинического материала проведен статистический анализ полученных данных. На основании полученных результатов сформулированы основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

Диссертация Варданяна Армена Воскановича представляет собой научно-квалификационную работу, полностью соответствующую требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук согласно п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 1690 от 24.09.2022). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 12 сентября 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Варданяну Армену Воскановичу учёную степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 16 докторов наук по специальности 3.1.9. Хирургия «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15, против – 1, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета,
академик РАН, профессор, д.м.н.

Юрий Анатольевич Шельгин

Учёный секретарь
диссертационного совета, к.м.н.

Евгений Сергеевич Суровегин

12 сентября 2024 г.

