

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Благовестнова Дмитрия Алексеевича  
на диссертационную работу Вышегородцева Дмитрия Вячеславовича на  
тему:

«Хирургическое лечение семейного аденоматоза толстой кишки с  
реконструкцией слизистой оболочки прямой кишки», представленной в  
диссертационный совет Д 208.021.01 при федеральном государственном  
бюджетном учреждении «Государственный научный центр колопроктологии  
им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации на  
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям  
14.01.17 – Хирургия, 03.02.07 – Генетика.

**Актуальность темы диссертации.** На сегодняшний день стандартным  
радикальным методом лечения семейного аденоматоза толстой кишки  
(САТК) является колпроктэктомия с формированием тонкокишечного  
резервуара. Необходимость удаления всей толстой кишки при этом  
заболевании обусловлена неизбежным развитием рака на фоне множества  
аденоматозных полипов. Эта операция применяется в хирургическом  
лечении САТК уже более тридцати лет и завоевала популярность во всем  
мире, так как по своей сути является компромиссной, поскольку  
максимально снижает риск развития рака толстой кишки и позволяет  
сохранить естественную анальную дефекацию. Однако следует признать, что  
несмотря на большой накопленный опыт выполнения этих операций частота  
ближайших послеоперационных осложнений достигает 50%, среди которых  
наиболее значимыми являются осложнения в области тонкокишечного  
резервуара. Очевидно, что удаление всей толстой кишки при формировании  
тонкокишечного резервуара и развитие ранних послеоперационных  
осложнений, не может не сказаться на различных аспектах качества жизни  
оперированных больных. Послеоперационные воспалительные осложнения  
малого таза являются основной причиной неэффективности тонкокишечного  
резервуара, когда возникает необходимость формирования постоянной  
илеостомы с иссечением тонкокишечного резервуара, или необходимость в

повторной операции, направленной на реконструкцию резервуара. Нередко в отдаленные сроки после операции возникают свищи тонкокишечного резервуара, стриктура резервуароректального анастомоза и дилатация резервуара. Другим важным фактором является влияние этой операции на репродуктивную функцию. Пациентки САТК, как правило, молодые люди и в большинстве случаев на момент выполнения операции не имеют детей. Поэтому снижение фертильности и возникновение мочеполовых расстройств после проведения хирургического лечения САТК является значимой проблемой.

Все вышеперечисленное указывает на актуальность разработки новых методов хирургического лечения САТК, способных улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Достоверность проведенных исследований и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений: проведено мультицентровое, проспективное исследование на основе разработанного лечебно-диагностического протокола. Работа обобщает анализ результатов обследования и хирургического лечения, а также динамического наблюдения 57 пациентов с диагнозом семейный аденоматоз толстой кишки. Для анализа полученных данных использованы общенаучные методы обобщения, статистического и сравнительного анализов с применением современных комплексов статистической обработки.

**Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.** Разработана и впервые применена методика клеточной реконструкции слизистой прямой кишки. Для этого автор предложил осуществлять удаление слизистой оболочки нижеампулярного отдела прямой кишки и проводить аллотрансплантацию суммарной культуры аллогенных соматических клеток кишечного эпителия и мезенхимы печеночного и костномозгового происхождения. Реконструкция слизистой

оболочки позволила разработать новый метод хирургического лечения САТК с сохранением дистальной части прямой кишки и, что особенно важно, минимизировать во время операции повреждение нервно-рефлекторных связей этой анатомической области. Морфологические и иммуногистохимические исследования на разных сроках после операции показали, что формирование слизистой оболочки в демукозированной прямой кишке статистически достоверно происходит быстрее в группе больных с применением клеточной трансплантации по сравнению с группой пациентов без ее применения. Развитие аденоматозных полипов в оставшейся части прямой кишки не обнаружено ни в одном наблюдении, при медиане наблюдения 44,3 месяца. Проведен детальный анализ ближайших и отдаленных результатов лечения с применением новой методики. Удалось добиться значительного снижения частоты непосредственных послеоперационных осложнений. Так, частота несостоятельности тонкокишечного резервуара составила лишь 3,5%, и при этом несостоятельности резервуароректального анастомоза не было. Частота осложнений в отдаленные сроки после операции составила 9,4%. При этом осложнения в области тонкокишечного резервуара и резервуароректального анастомоза наблюдались только в 3,8% случаев. Изучение функциональных результатов лечения показало, что несмотря на проведенные операции с удалением толстой кишки, качество жизни больных САТК, оперированных с применением нового метода, практически не пострадало.

Результаты исследования качества жизни, указывающие на высокую эффективность предложенного метода хирургического лечения САТК, удовлетворительного качества жизни пациентов, нормальной их адаптации в социально-бытовых условиях позволяют рекомендовать данную методику для клинического применения. Материалы диссертационной работы можно рекомендовать к использованию в учебных целях при проведении семинаров и лекций студентам, клиническим ординаторам, врачам-колопроктологам и

онкологам. Результаты выполненной исследовательской работы достаточно полно отражены в автореферате и научных публикациях автора, что позволяет судить об их практической значимости.

**Оценка содержания и оформления работы.** Диссертационная работа Вышегородцева Д.В. построена по традиционному плану и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает в себя 283 источника, из них – 21 отечественный, 262 – зарубежных. Работа изложена на 216 страницах машинописного текста, содержит 23 таблицы и 46 рисунков.

Во «Введении» Вышегородцев Д.В. обосновывает актуальность проблемы, четко формулирует цель и задачи исследования, указывает научную новизну и практическую значимость работы.

В главе 1 представлен аналитический обзор литературы отечественных и зарубежных авторов, посвященный современному состоянию проблемы хирургического лечения САТК. Продемонстрированы данные, отражающие этапы развития стратегии лечения этого заболевания. Особое внимание автор уделяет отсутствию единой точки зрения на различные хирургические аспекты при формировании тонкокишечных резервуаров и анастомозов. Из обзора литературы ясно вытекает неудовлетворенность ближайшими результатами хирургического лечения САТК, а также отдаленными функциональными результатами и уровнем жизни оперированных пациентов.

Глава 2 посвящена описанию методов исследования, представлен клинический материал и дизайн исследования. Предложенные методы полностью адекватны дизайну исследования и соответствуют его целям и задачам. Приведена характеристика и данные наблюдения за 57 пациентами, перенесшими хирургическое лечение САТК в соответствии с разработанной методикой.

В Глава 3 описывается клеточная биотехнология и отражаются аспекты техники операции. Представлена морфологическая характеристика клеточного

материала и характеристика иммунофенотипов клеток клеточного аллотрансплантата.

Глава 4 отражает результаты клеточной реконструкции слизистой оболочки прямой кишки. Прежде всего, большой интерес вызывает осуществленное автором клинико-инструментальное наблюдение, целью которого стало изучение процессов и темпов репарации слизистой оболочки сохраненной части прямой кишки. Проведенный эндоскопический и рентгенологический мониторинг, а также морфологические и иммуногистохимические исследования показали, что через 4 недели после операции у 44/57 (77,2%) отмечена полная реконструкция слизистой оболочки, а у всех 57 пациентов через 3 месяца после операции. Проведя сравнительный анализ, автор убедительно доказывает, что темпы репарации слизистой оболочки при использовании клеточных биотехнологий значительно опережают темпы восстановления слизистой в группе больных без применения клеточных биотехнологий. Так, уже через 2 недели после операции в основной группе пациентов на поверхности биоптатов уже появлялись островки репарирующего эпителия. В контрольной группе только через 3 месяца после операции начала прослеживаться реэпителизация в виде отдельных очагов на поверхности и в криптах слизистой. Выраженность фиброзной ткани в сохраненной части прямой кишки у пациентов контрольной группы через 5 месяцев после операции значительно превышает этот показатель в основной группе, что может свидетельствовать о потере эластичности стенки прямой кишки после ее демукозации без применения клеточной трансплантации. В группе больных с использованием клеточных биотехнологий эндоскопическое наблюдение показало, что роста аденоматозных полипов в оставшейся части прямой кишки не обнаружено ни в одном наблюдении в отдаленные сроки после операции.

Глава 5 посвящена анализу ближайших и отдаленных послеоперационных осложнений. Новый метод хирургического лечения САТК способствовал значительному улучшению непосредственных результатов

лечения. Только у 3,5% больных развились осложнения, соответствующие III степени сложности по Clavien-Dindo, частота несостоятельности тонкокишечного резервуара составила лишь 3,5%. Не было ни одного случая несостоятельности резервуароректального анастомоза. Несомненно, что в достижении подобных результатов важным положительным моментом стало сохранение дистальной части прямой кишки, что минимизирует технические трудности при низведении сегмента подвздошной кишки в полость таза и отсутствие натяжения в зоне резервуаро-ректального анастомоза. Это значительно снижает вероятность его несостоятельности. Отдаленные осложнения в области резервуара диагностированы только в 3,8% случаев.

Глава 6. В этой главе проведено изучение функциональных результатов лечения и оценки уровня качества жизни. Хорошие функциональные результаты проведенного лечения (приемлемая частота дефекации, отсутствие признаков анальной инконтиненции и ночной дефекации) отмечены у 90,6 % больных. Через 12 месяцев после закрытия илеостомы никто из пациентов не соблюдал диету и не использовал медикаментозную антидиарейную коррекцию. При изучении качества жизни установлено, что через 12 месяцев после закрытия илеостомы выявлено статистически достоверное улучшение качества жизни по шкале «Психическое здоровье», а по остальным шкалам достоверных различий в оценке уровня качества жизни до начала хирургического лечения и через 12 месяцев после закрытия илеостомы не выявлено.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Вышегородцева Дмитрия Вячеславовича на тему: «Хирургическое лечение семейного аденоматоза толстой кишки с реконструкцией слизистой оболочки прямой кишки» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы - улучшения результатов хирургического лечения семейного аденоматоза толстой кишки, имеющей существенное значения для

