

## ОТЗЫВ

### ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (14.01.17 – хирургия), профессора, заведующего кафедрой хирургических болезней №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Белоконева Владимира Ивановича на диссертационную работу Феокистова Ярослава Евгеньевича на тему: «Экспериментально-клиническое обоснование применения комбинированного протеза из биологического и синтетического материала для герниопластики», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.061.06 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

#### Актуальность проблемы

Среди хирургических заболеваний грыжи занимают одно из первых мест. При этом срединные вентральные грыжи стоят на третьем месте в структуре наружных грыж живота после паховых и послеоперационных. За последние 20 лет многое сделано по совершенствованию лечения этой хирургической патологии. Прежде всего, это связано с внедрением в практику способов лечения с использованием синтетических протезов, что позволило закрывать в брюшной стенке дефекты больших размеров, уменьшить натяжение при выполнении вмешательств и таким образом расширить показания к операциям у лиц пожилого и старческого возраста с сопутствующими заболеваниями. Применение протезирующих способов пластики при лечении пациентов с вентральными грыжами улучшило результаты, снизило частоту рецидивов заболевания и повысило качество их жизни. В то же время внедрение протезов в практику породило и новые

проблемы, связанные с процессами нарушения их интеграции в ткани. Это тяжелое осложнение приводит к развитию инфекционного очага в брюшной стенке и брюшной полости, требующего хирургического лечения с выполнением нестандартных подходов, так как протез, интегрированный в ткани и органы, без их хотя бы частичного иссечения удалить невозможно. При небольших размерах грыжевых ворот, по мнению ряда авторов, из-за простоты выполнения операции предпочтительнее интраабдоминальное расположение протеза, однако риск развития послеоперационных осложнений при этом увеличивается, что зависит от состава и свойств материала, из которых изготовлен протез. Поэтому поиск, разработка и экспериментально-клиническое обоснование к применению новых материалов для закрытия дефектов в брюшной стенке в настоящее время является актуальной проблемой герниологии.

Автор поставил перед собой **цель**: разработать и внедрить в клиническую практику комбинированный имплантат из биологического и синтетического материала.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить в эксперименте на животных особенности интеграции комбинированного имплантата (ксеноперикард + полиэфир) в ткани передней брюшной стенки в различные сроки после имплантации.
2. Разработать способ протезирующей герниопластики вентральных грыж с использованием комбинированного имплантата.
3. Провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных после протезирующей герниопластики с использованием композитной сетки и комбинированного имплантата.
4. Провести сравнительный анализ клинико-экономической эффективности имплантации стандартных эндопротезов из полипропилена с антиадгезивным покрытием и разработанного комбинированного имплантата из ксеноперикарда и полиэфира.

## **Научная новизна**

Впервые в эксперименте на кроликах проведена сравнительная оценка особенностей биоинтеграции эндопротезов из ксеноперикарда и полиэфирной сетки и полипропилена с антиадгезивным покрытием после интраабдоминальной имплантации.

На основании результатов экспериментальных морфологических и макроскопических исследований показана совместимость имплантатов и тканей передней брюшной стенки. Доказано, что гладкая сторона ксеноперикарда при интраабдоминальной имплантации сохраняет антиадгезивные свойства, а полиэфирная сетка способствует формированию полноценной соединительной ткани в области дефекта уже к полугоду после операции.

Разработан новый метод фиксации комбинированного герниопротеза при интраабдоминальной протезирующей герниопластике срединных вентральных грыж (патент РФ на изобретение № 2591646 от 20.07.2016), позволяющего укрыть края полиэфирной сетки и фиксирующие ее лигатуры от висцеральной брюшины, тем самым избежать образования спаек.

Впервые проведен сравнительный анализ качества жизни пациентов после применения для герниопластики комбинированного имплантата и композитной сетки в отдаленные сроки после хирургического вмешательства (от одного года до трех лет).

Рассчитана сравнительная клинико-экономическая эффективность лечения больных с применением композитной сетки и разработанного комбинированного имплантата.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Предложенный способ фиксации комбинированного эндопротеза при грыжах срединной локализации уменьшает риск возникновения общих послеоперационных осложнений. Кроме того, интраабдоминальная пластика разработанным эндопротезом позволяет улучшить результаты суммарной балльной оценки качества жизни пациентов.

Выявлено, что использование комбинированного имплантата при лечении срединных вентральных грыж экономически выгоднее.

Результаты исследования нашли практическое применение в работе хирургического отделения ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница имени Н.Н. Бурденко». Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре «Хирургия» Медицинского института Пензенского государственного университета, на кафедре «Хирургии, онкология и эндоскопия имени профессора Н.А. Баулина» ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации, в работе ООО «Центр доклинических исследований».

### **Оценка содержания работы**

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа Феоктистова Ярослава Евгеньевича по дизайну представляет собой открытое одноцентровое рандомизированное проспективное клинико-экспериментальное исследование с группами контроля. Диссертация изложена на 142 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результатов исследований с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, списка литературы, включающего 186 источников, в том числе 117 отечественных и 69 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 22 рисунком.

Во **введении** автором определена актуальность темы, которая направлена на изучение проблем лечения больных с вентральными грыжами, обозначены вопросы, требующие дальнейшего изучения. Так, автор в резюме делает вывод о том, что данных о способах лечения больных с грыжами, критериях выбора для имплантации синтетических или биологических материалов, о методах оценки отдаленных результатов герниопластики и клинико-экономической их эффективности еще недостаточно. Все это и явилось основанием для выполнения настоящего исследования.

**В главе 1** «Обзор литературы» представлены материалы, показывающие особенности биоинтеграции герниопротезов в ткани брюшной стенки, реакцию париетальной и висцеральной брюшины на интраабдоминальную имплантацию герниопротезов, варианты размещения и фиксации герниопротезов к тканям брюшной стенки, оценку клинико-экономической эффективности различных методов протезирующей герниопластики.

Автор показал, что среди материалов, используемых для пластики грыжевых ворот, наиболее часто используют протезы из полипропилена, которые доступны, обладают хорошей прочностью и интеграцией в ткани брюшной стенки. Однако морфологические исследования показывают, что и полипропилен вызывает воспалительную реакцию в тканях, а соединительная ткань не в полной мере прорастает его волокна. Автор ссылается на данные В.В. Паршикова с соавт. (2013) о том, что интраабдоминально устанавливать протез из полипропилена не следует, так как он стимулирует избыточный коллагеногенез в брюшной полости с развитием в ней грубого спаечного процесса. Хотя сетчатые протезы из политетрафторэтилена можно располагать внутрибрюшинно и предбрюшинно, но их инфицирование всегда требует удаления протеза.

Особыми требованиями должны отвечать полимеры для интраабдоминальной пластики: обладать противоспаечными свойствами, быть инертными к инфекции и иметь прочную структуру. Поэтому одним из вариантов решения проблемы является использование композитных эндопротезов или имплантация двух сеток из разных материалов. В этих протезах поверхность, например, из политетрафторэтилена является защитным барьером для органов брюшной полости, а полипропиленовый слой, благодаря своей макропористой структуре, биоинтегрируется в окружающие ткани. Применение реперена как самостоятельного синтетического материала для интраперитонеальной пластики возможно, но при риске рецидива грыжи его использование не показано.

Биосинтетические сетки имеют определенные преимущества по

сравнению с синтетическими сетками, например, модифицированный ксеноперикард устойчив к инфекции и способствует ремоделированию биологической сетки на собственную соединительную ткань организма.

Необходимость минимизации хирургической травмы привлекает особое внимание к возможности установки протезов в брюшной полости. Однако протезы при внутрибрюшной установке вызывают повреждение органов брюшной полости, способствуют формированию кишечных свищей и развитию спаечного процесса. Хотя использование синтетических и биологических материалов для восстановления дефектов передней брюшной стенки не является чем-то новым, но до сих пор идеальный материал для этих целей не найден.

Результат лечения вентральных грыж зависит от способа интраабдоминальной фиксации протеза. В настоящее время известны шовная, аппаратная (с использованием скрепок, металлических и синтетических спиралей), клеевая фиксации сеток и фиксация эндопротеза при лапароскопической герниопластике герниостеплером. От способа фиксации и метода протезирующей герниопластики зависит частота послеоперационных осложнений, образование спаек в брюшной полости, возникновение хронического болевого синдрома в месте имплантации протеза, а также качество жизни больного.

На основании анализа литературы автор делает заключение, что риск развития послеоперационных осложнений при использовании разных способов ненатяжной пластики свидетельствует о необходимости продолжения поиска новых материалов для создания протезов для пластики грыжевых ворот. При лечении вентральных грыж данные, касающиеся результатов применения протезов при их интраабдоминальной установке, носят противоречивый характер, в том числе в вопросе клинико-экономической эффективности данного способа лечения.

**Глава 2.** Материал и методы исследования. Работа носит экспериментально-клинический характер. В главе отдельно представлены материалы экспериментальных и клинических исследований.

Экспериментальный раздел автор оценивает как открытое одноцентровое рандомизированное и проспективное исследование. При этом важное место уделено особенностям выбора животных для эксперимента, правилам проведения работ с ними, которые регламентированы соответствующими документами.

Эксперименты выполнены на базах Медицинского института Пензенского государственного университета и ООО «Центр доклинических исследований». Всего проведено 4 серии опытов: на крысах - имплантация модифицированного ксеноперикарда и имплантация полипропиленовой сетки с рассасывающейся коллагеновой пленкой; на кроликах - имплантация полипропиленовой сетки и имплантация комбинированного эндопротеза из ксеноперикарда и полиэфира.

В качестве исследуемых материалов были использованы комбинированный герниопротез на основе модифицированного ксеноперикарда и полиэфира (производства ООО «Кардиоплант», Россия, Пенза ТУ 9398-003-99509105–2014), полипропиленовая сетка с рассасывающейся коллагеновой пластиной (PCO, производства компании Covidien, Франция), полипропиленовая сетка «Линтекс» производства г. Санкт-Петербург. Имплантаты фиксировали к окружающим тканям поливинилиденфторидной нитью (унифлекс) с помощью разработанных П-образных швов. В первых двух сериях эксперимента на кроликах использован метод ксенопластики срединных вентральных грыж, разработанный сотрудниками кафедры «Хирургия» Медицинского института Пензенского государственного университета (патент Российской Федерации на изобретение № 251946 от 27.05.2015). В клиническом разделе для получения достоверных данных автором проведен расчет объема выборки и

анализ мощности исследования, который показал, что он должен составлять 84 человека по 42 пациента в каждой группе, если число выбывших из исследования не будет превышать 5 %.

Клинические исследования проведены в соответствии с уровнем достоверности доказательств 1b на основании руководства Оксфордского центра доказательной медицины [Levels of Evidence. Oxford centre for evidence based medicine, 2009] на базе Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко. В работу включены 84 пациента с вентральными грыжами, поступившие в плановом порядке с 2016 по 2018 г. Мужчин было 38, женщин - 46. Распределение больных по величине грыжевых ворот проведено по классификации J. P. Chevrel и A. M. Rath (SWR Classification, 1999). Более половины пациентов (73,8 %) имели размеры грыжевых ворот до 5 см (W1), у 22 (26,2 %) - в пределах от 5 до 10 см (W2).

Пациенты были распределены по двум группам: основную, при лечении которых применялась герниопластика разработанным имплантатом (42 пациента), и группу сравнения (42 пациента), у которых в качестве протезирующего материала использовалась композитная сетка Bard Ventralex. Группы пациентов, включенных в исследование, по полу, возрасту, по сопутствующим заболеваниям, срокам возникновения и размерам грыж были сопоставимы.

Для решения поставленных задач в работе представлены способы оценки спаечного процесса в брюшной полости, предложенные М.Р. Diamond с соавт. (1992); морфологические методы исследования материалов, полученных в эксперименте; методы обследования и лечения больных в предоперационном периоде и после оперативных вмешательств; методика изучения качества жизни больных после перенесенных протезирующих герниопластик комбинированным эндопротезом и композитной сеткой; методы изучения клинико-экономической эффективности лечения больных и методы статистического анализа полученных данных.



Замечаний по содержанию главы нет.

**В главе 3 «Хирургическое лечение больных со срединными вентральными грыжами»** описывается техника грыжесечений с использованием комбинированного протеза и композитной сетки Bard Venralex.

Метод ксенопластики срединных вентральных грыж был разработан сотрудниками кафедры хирургии Медицинского института Пензенского государственного университета (патент Российской Федерации на изобретение № 251946 от 27.05.2015). На клиническое применение метода было получено разрешение локального этического комитета медицинского института Пензенского государственного университета (протокол № 8 от 29.04.2016). Всем больным операции были выполнены под эпидуральной анестезией. Суть операции состояла в том, что после выделения, вскрытия и обработки грыжевого мешка его содержимое вправляли в брюшную полость. Комбинированный эндопротез помещали в брюшную полость так, чтобы протез гладкой стороной ксеноперикардальной пластины был обращен к органам брюшной полости, и фиксировали его помощью П-образных швов. Вмешательство выполнено 42 больным.

Имплантация композитной сетки осуществлялась в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя [A clinically proven umbilical hernia repair solution, 2014]. Операции выполнены 42 пациентам.

Содержание главы понятно, но необходимости ее выделения в самостоятельный раздел работы не целесообразно. Материал, изложенный в главе, мог быть размещен в главе «Материал и методы».

**Глава 4. «Результаты исследования и обсуждение».** В ней представлены материалы и полученные результаты экспериментальных и клинических исследований.

**В разделе 4.1. «Сравнительный анализ спаечного процесса в брюшной полости после интеграции ксеноперикарда и полипропиленой сетки с рассасывающейся коллагеновой пленкой»** показано, что ближайшие

результаты интраабдоминальной имплантации ксеноперикарда и полипропиленовой сетки с односторонней адгезией сопоставимы. В ранние сроки после имплантации полностью избежать спайкообразования ни при имплантации полипропиленового эндопротеза с антиадгезивным покрытием, ни при вшивании ксеноперикарда не удастся. Однако в более поздние сроки после имплантации выявлены статистически значимые различия спайкообразования в группе имплантации комбинированного эндопротеза из ксеноперикарда и полиэфирной сетки предложенным методом. То есть ксеноперикард в достаточной мере отграничивает органы брюшной полости.

**В разделе 4.2.** «Анализ морфологического исследования тканей в зоне имплантации комбинированного эндопротеза (ксеноперикард + полиэфир) и полипропиленовой сетки» показано, что комбинация ксеноперикардальной пластины и полиэфирной сетки в качестве единого эндопротеза приводила к развитию в тканях брюшной стенки менее выраженного воспалительного ответа, но при имплантации отдельно взятой полиэфирной сетки возникали трудности в виде разволокнения краев сетки и затруднения ее подшивания к тканям.

На основании полученных данных автор делает заключение, что отсутствие в отдаленные сроки после операции воспалительной реакции в зоне имплантации данных материалов, а также наличие у ксеноперикарда «гладкой», препятствующей адгезии внутренних органов поверхности является положительным свойством, позволяющим использовать ксеноперикард для интраабдоминальной герниопластики.

Результаты проведенных экспериментальных исследований убедительны, хорошо иллюстрированы микрофотографиями и таблицами со статистической обработкой представленных в них данных.

**В разделе 5.1.** «Анализ результатов клинического исследования» автором рассмотрены вопросы, касающиеся особенностей послеоперационного периода у больных в основной группе и группе сравнения.

Ближайшие результаты герниопластики в обеих группах были оценены по продолжительности болей; срокам нормализации температуры тела; количеству отделяемого по дренажам и срокам их удаления; по раневым осложнениям (гематома, серома, нагноение раны, краевой некроз кожи, инфильтрат, протезно-кожный свищ); по развитию общих послеоперационных осложнений (парез желудочно-кишечного тракта более двух суток, тромбоз поверхностных вен голени, гипостатическая пневмония). Статистический анализ результатов лечения пациентов показал достоверную разницу между группами только по показателю длительности болей ( $p=0,0178$ ). Различия других показателей были статистически незначимы. Сравнительная оценка непосредственных результатов операций у пациентов со срединными вентральными грыжами после герниопластики комбинированным эндопротезом и композитной сеткой с позиций доказательной медицины достоверных различий не выявила.

Отдаленные результаты лечения прослежены у 41 (97,6 %) пациента основной группы и у 40 (95,2 %) пациентов группы сравнения. Рецидивы были выявлены у 1 (2,44 %) пациента в основной группе и у 2 (5 %) в группе сравнения. В отдаленном периоде у 1 (2,38 %) пациента основной группы сформировалась серома, которая осложнилась инфицированием.

**В разделе 5.2.** «Сравнительная оценка качества жизни пациентов в отдаленном периоде после имплантации комбинированного эндопротеза и композитной сетки» отдаленные результаты герниопластики были изучены с помощью модифицированного опросника по здоровью EQ-5D-5L в сроки от 1 года до 3 лет путем анкетирования больных по почте и при их личном осмотре. Анализ показал, что в основной группе по параметру «наличие боли/дискомфорта, чувства инородного тела в зоне операции» показатели были лучше. Кроме того, при оценке пациентами своего самочувствия по визуально-аналоговой шкале качество жизни в основной группе было выше (87,5 %), по сравнению с группой сравнения (74,5 %) ( $p=0,0028$ ).

Новым в герниологии является **раздел 5.3.** «Анализ результатов изучения клинико-экономической эффективности герниопластики с помощью интраабдоминального протезирования комбинированным эндопротезом и герниопротезом Bard Venraleх».

Анализ стоимости метода лечения включал исследование полной стоимости операции и дисконтирования (введение поправочного коэффициента для расчета затрат с учетом влияния временного фактора), а с помощью анализа соотношения затраты/эффективность оценивались различные методы лечения срединных вентральных грыж.

Оценка клинико-экономической эффективности лечения одного пациента со срединной вентральной грыжей показала, что, несмотря на более длительный срок госпитализации пациентов в основной группе, низкая цена комбинированного имплантата отечественного производства полностью компенсировала понесенные материальные потери. Себестоимость герниопластики разработанным эндопротезом составила 37920,8 рублей, что ниже при использовании композитной сетки (40623,8 рублей). Таким образом, экономическая эффективность герниопластики в основной группе оказалась на 4,6 % выше по сравнению с группой контроля.

В разделе **«Заключение»** автор в сокращенном варианте дает описание результатов проделанной работы.

**Выводы**, представленные в работе (их 4), соответствуют поставленным задачам и отражают содержание проделанной работы.

**Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

Разработанный комбинированный имплантат и подход к лечению больных с вентральными грыжами при интраабдоминальном расположении протеза позволяет снизить риск развития спаечного процесса в брюшной полости.

Представленные в работе практические рекомендации конкретны и могут быть воспроизведены в профильных отделениях, занимающихся

лечением больных с вентральными грыжами. Результаты и выводы диссертации целесообразно использовать при подготовке специалистов на курсах повышения квалификации врачей по хирургии.

Результаты исследований внедрены в учебный процесс на кафедре «Хирургия» Медицинского института Пензенского государственного университета, на кафедре «Хирургия, онкология и эндоскопия имени профессора Н.А. Баулина» ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации, в работу ООО «Центр доклинических исследований», в лечебный процесс хирургического отделения ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница имени Н.Н. Бурденко».

#### **Степень обоснованности и достоверности результатов**

Результаты и выводы, сформулированные в работе, базируются на тщательном анализе экспериментальных и клинических наблюдений с использованием высокоинформативных лабораторных, биохимических, инструментальных, морфологических, математических и статистических методов исследования.

Сформулированные выводы обоснованы и логично вытекают из результатов работы, полностью соответствуют анализу фактического материала, подтверждены статистическими методами. Практические рекомендации конкретны, изложены кратко и содержательно. Работа написана доступным, понятным языком, легко читается.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК России.

#### **Вопросы и замечания, возникшие в процессе знакомства с работой**

В целом автор справился с задачами, которые он поставил перед собой при планировании работы. В эксперименте и клинике была проведена в сравнительном аспекте оценка двух композитных материалов для возможного их применения при внутрибрюшной пластике грыжевых ворот. Но с учетом важности, сложности и неоднозначного отношения, по данным

литературы, к внутрибрюшному расположению протезирующего материала при выполнении грыжесечений в процессе знакомства с работой возникли следующие вопросы.

1. С учетом того, что разработанный комбинированный протез располагается в брюшной полости, а затем после его установки грыжевые ворота сшиваются между собой, то к какому способу относится операция: натяжному или ненатяжному?

2. Каков механизм формирования серомы, если протез располагается в брюшной полости?

3. Уточните показания к интраабдоминальному расположению протеза у пациентов с сопутствующими заболеваниями в брюшной полости.

4. Какой объем операции вы рекомендуете при нагноении протеза, расположенного в брюшной полости?

5. Каковы ваши дальнейшие планы по внедрению способов операций с внутрибрюшным расположением протезов, в том числе и с использованием предложенного вами комбинированного материала?

6. Какой максимальный размер комбинированного протеза на основе модифицированного ксеноперикарда и полиэфира может быть изготовлен в настоящее время?

## **Заключение**

Диссертационная работа Феокистова Ярослава Евгеньевича на тему: «Экспериментально-клиническое обоснование применения комбинированного протеза из биологического и синтетического материала для герниопластики», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 — хирургия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена задача хирургического лечения больных с вентральными грыжами, имеющая важное значение для хирургии. По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Феокистова Ярослава Евгеньевича соответствует

требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Феоктистов Ярослав Евгеньевич достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 — хирургия.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета Д 208.061.06.

**Официальный оппонент:**

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России заведующий кафедрой хирургических болезней №2, доктор медицинских наук (14.01.17 - хирургия), профессор

Владимир Иванович Белоконев

**Служебный адрес и телефон:**

443099, г. Самара, ул. Чапаевская 89,

Тел. 8(927) 606-19-83

сайт организации: <http://www.samsmu.ru>

E-mail: [belokonev63@yandex.ru](mailto:belokonev63@yandex.ru)



*25.02.2020*