

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

о научной значимости диссертации Старостина Андрея Михайловича «Комплексный подход к хирургическому лечению стриктурирующей формы болезни Крона (экспериментально-клиническое исследование)», представленной для защиты в совет по защите диссертаций Д 03.17.01 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по специальности 14.01.17 – хирургия

На основании решения совета по защите диссертаций Д 03.17.01 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» (письмо учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» от 25.01.2024) проведен анализ научной значимости диссертации Старостина Андрея Михайловича «Комплексный подход к хирургическому лечению стриктурирующей формы болезни Крона (экспериментально – клиническое исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия. Анализу подвергнуты диссертация, автореферат диссертации, научные работы по теме диссертации. В результате установлено следующее:

**1. Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которой она представлена к защите со ссылкой на область исследования паспорта соответствующей специальности, утвержденного ВАК**

Диссертационная работа Старостина Андрея Михайловича «Комплексный подход к хирургическому лечению стриктурирующей формы болезни Крона (экспериментально – клиническое исследование)», на соискание учёной степени кандидата медицинских наук соответствует специальности 14.01.17 – хирургия и отрасли медицинские науки (п. 1 «Этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика врожденных и приобретенных заболеваний органов брюшной полости (желудочно-кишечного тракта, печени и желчных путей, поджелудочной железы) и грудной клетки (легких, пищевода, плевры, средостения, диафрагмы, забрюшинного пространства, клетчаточных пространств шеи)» области исследования паспорта специальности, утвержденного Приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116.

**2. Актуальность темы диссертации**

Представленная работа написана на тему, актуальность которой для практической медицины и хирургии не вызывает сомнений. В научном исследовании речь идёт о комплексном подходе к хирургическому лечению стриктурирующей формы болезни Крона.

Болезнь Крона (БК) – воспалительное прогрессирующее заболевание желудочно-кишечного тракта с постоянным увеличением его распространенности и заболеваемости. Большинство пациентов с БК подвергаются хирургическим вмешательствам в течение их жизни, чаще в молодом трудоспособном возрасте. Современное консервативное лечение БК не привело к значительному уменьшению выполняемых хирургических вмешательств. Наиболее частыми хирургическими осложнениями БК являются стриктуры тонкой кишки.

Применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) у пациентов с БК рассматривается как перспективный метод лечения заболевания, резистентного к классической терапии. При этом не определены механизмы действия ММСК, допустимая дозировка и лучший путь введения пациентам с БК.

Рентгенологическая диагностика стриктур при БК достаточно изучена, однако имеются научные пробелы в сравнении классической и КТ-энтерографии.

В литературе часто противоречиво оценивается влияние различных факторов на возникновение послеоперационных осложнений при БК. При стриктурирующей форме БК границы и объем резекции тонкой кишки не уточнены.

На данный момент проблема стриктурирующей формы БК изучена недостаточно, что подчеркивает необходимость и важность исследований данной темы. Для этого необходимо: создание на животных экспериментальной модели БК и определения на ней лучшего пути введения ММСК; применение улучшенного пути введения ММСК пациентам с БК; разработка лечебно-диагностического алгоритма; определение предикторов ранних послеоперационных осложнений и совершенствование подходов к предоперационной подготовке; уточнение границ и объема резекции тонкой кишки.

Таким образом, диссертация Старостина Андрея Михайловича «Комплексный подход к хирургическому лечению стриктурирующей формы болезни Крона (экспериментально – клиническое исследование)» по цели и решаемым задачам соответствуют приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2021 - 2025 гг. по разделу «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства», утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 г. № 156.

### **3. Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту**

Положения, выносимые на защиту, и основные результаты данного

диссертационного исследования обладают достаточной степенью новизны для современной медицины и хирургии, а именно:

1. У лабораторных крыс создана оригинальная модель болезни Крона в форме илеоколита; впервые показана целесообразность введения сингенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток как внутриаортальным, так и периферическим внутривенным способами; разработан и применен в эксперименте числовой «индекс воспаления толстой кишки», установлена его информационная значимость.

2. По результатам эксперимента научно обоснованы и применены в клинике сочетанные (магистральные селективно в брыжеечные артерии и периферические венозные) инфузии биомедицинского клеточного продукта аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга для лечения рефрактерных к медикаментозному лечению пациентов с болезнью Крона и выявлены их трехмесячный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты.

3. Впервые проведена сравнительная оценка чувствительности классической и КТ-энтерографий в диагностике стриктур тонкой кишки при болезни Крона и доказана сопоставимость обоих методов.

4. Доказана прямая корреляция длины и диаметра стриктур тонкой кишки при болезни Крона.

5. У пациентов со стриктурами кишечника при болезни Крона достоверно определены четыре предиктора ранних послеоперационных осложнений и усовершенствованы подходы к их профилактике.

6. Впервые морфологически выявлены преимущества лазерной стриктуротомии перед диатермокоагуляцией при болезни Крона.

#### **4. Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Данная диссертационная работа представляет собой экспериментально-клиническое исследование, которое основано на достаточном клиническом (104 пациента) и экспериментальном (32 крысы) материале. Объем и характер исследований согласован с биоэтическими комитетами государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и учреждения здравоохранения «Минская областная клиническая больница». Для решения поставленных задач применены современные методы клинического и экспериментального исследований. Полученные результаты обработаны с применением пакетов прикладных программ «STATISTICA» (StatSoft, США, сер. № STA862D175437-Q) и Jamovi 2.3 (Jamovi, Австралия). В связи с этим объективность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Все научные положения, выводы и

рекомендации работы аргументированы и обоснованы.

#### **5. Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований кафедры хирургии БелМАПО и в рамках двух научно-исследовательских работ: «Разработать и внедрить метод лечения язвенного колита и болезни Крона у взрослых пациентов с использованием аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток» подпрограммы «Трансплантация клеток, органов и тканей» Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи» (№ гос. регистрации 20192183 от 23.08.2019, срок выполнения: 2019 – 2021 гг., срок внедрения: 2022 – 2024 гг.); «Разработать и внедрить новые методы оказания хирургической помощи пациентам с билиарной и желудочно-кишечной патологией» (№ гос. регистрации 20201460 от 31.07.2020, срок выполнения: 2020 – 2024 гг.).

Научная и практическая значимость результатов диссертации заключается в разработке и внедрении комплексного подхода к хирургическому лечению стриктурирующей формы болезни Крона.

Предлагаемые методы лечения БК с применением новых подходов к предоперационной подготовке и самих хирургических вмешательств позволяют получить положительный экономический эффект вследствие экономии бюджетных средств за счёт сокращения сроков лечения в стационаре вследствие снижения числа послеоперационных осложнений. Социальная эффективность обусловлена повышением качества жизни (избавление от симптомов кишечной непроходимости после операции) у пациентов трудоспособного возраста (большинству из которых менее 40 лет).

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в хирургических отделениях и в учебном процессе учреждений образования и повышения квалификации.

#### **6. Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 7 статей в научных медицинских рецензируемых журналах, рекомендуемых для опубликования ВАК Республики Беларусь (5,4 авторского листа); 2 статьи в сборниках научных трудов, 7 публикаций в материалах конференций и тезисах докладов научных конференций, 3 учебно-методических пособия. Имеются: инструкция по применению «Метод пластики тонкой кишки при болезни Крона, вызывающей стриктуры, с использованием лазера», утверждённая Министерством здравоохранения Республики Беларусь – 1; рационализаторские предложения – 6;

информационные ресурсы Государственного регистра информационных ресурсов – 2.

Результаты диссертации, представленные в научных публикациях, полностью соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, касающихся опубликованности диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

#### **7. Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Представленная диссертация изложена на 166 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, главы аналитического обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, четырех глав с результатами собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 242 наименования работ (из них 10 на русском и 232 на английском языке) и 21 публикация соискателя. Диссертационная работа содержит 35 рисунков и 37 таблиц. Представленный автореферат полностью отражает содержание диссертации. Оформление их соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к работам такого типа.

#### **8. Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Для достижения поставленной цели и решения определённых автором задач, им самостоятельно выполнен объём научных исследований, требующих высокого уровня научной и профессиональной подготовки. Анализ представленных диссертационной работы и автореферата, методического уровня её планирования и выполнения, позволяет заключить, что научная квалификация Старостина Андрея Михайловича в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к соискателю учёной степени кандидата медицинских наук.

#### **Замечания**

1. В работе встречаются немногочисленные стилистические и орфографические ошибки.

По основным научным положениям, полученным результатам исследования и выводам принципиальных замечаний нет. Все указанные замечания не носят принципиального характера, они не влияют на основные выводы и положения работы, и не умаляют всех достоинств анализируемого диссертационного исследования.

#### **Заключение**

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Старостина Андрея Михайловича «Комплексный подход к хирургическому лечению

стриктурирующей формы болезни Крона (экспериментально – клиническое исследование)», является законченной, самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, посвященной решению важной научной-практической задачи по повышению эффективности результатов хирургического лечения стриктурирующей формы БК. По актуальности, новизне полученных результатов, объему выполненных исследований, теоретической и практической их значимости, представленная диссертационная работа отвечает требованиям п. 20 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17 ноября 2004 года № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180), а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия за новые, научно обоснованные результаты, включающие:

1. создание у лабораторных крыс оригинальной модели болезни Крона, подтвержденной патогистологически и проявляющейся увеличением в 1,75 раза разработанного индекса воспаления толстой кишки по сравнению с интактной;

2. экспериментальное обоснование лечения болезни Крона введением ММСК внутриаортально и в хвостовую вену, что привело через 7 суток к снижению индекса воспаления толстой кишки почти до нормального значения и внутриклеточной продукции спленоцитами крыс TNF $\alpha$  в 2,8 раза соответственно;

3. применение для лечения рефрактерных к консервативной терапии пациентов с болезнью Крона сочетанных (в брыжеечные артерии и периферическую вену) инфузий биомедицинского клеточного продукта аутологичных ММСК костного мозга, выявление их трехмесячного противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов снижением уровней С-реактивного белка в 3,6 раза и антител ASCA класса G до 69,7% соответственно;

4. проведенную впервые сравнительную оценку чувствительности классической и КТ-энтерографий в диагностике стриктурирующей формы болезни Крона и выявление сопоставимости этих методов;

5. доказательство умеренной прямой корреляционной связи ( $R_s=0,57$ ) длины и диаметра стриктур тонкой кишки при болезни Крона;

6. выявление четырех предикторов ранних послеоперационных осложнений у пациентов со стриктурами кишечника при БК и усовершенствование подходов к их профилактике;

7. доказательство патогистологических преимуществ лазерной стриктуротомии перед диатермокоагуляцией при болезни Крона вследствие

уменьшения в 1,6-5,1 раза зоны термического поражения стенки тонкой кишки.

Полученные результаты в совокупности вносят существенный вклад в решение важной прикладной научно-практической задачи по повышению эффективности хирургического лечения стриктурирующей формы БК.

Выражаю согласие на размещение отзыва на официальном сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети Интернет.

Официальный оппонент:

Проректор по лечебной работе  
учреждения образования

«Гродненский государственный  
медицинский университет»,

доктор медицинских наук, доцент

Э.В. Могилевец

28.02.2024

Подпись Э.В. Могилевец  
Старший инструктор по кадрам отдела кадров  
учреждения образования «Гродненский  
государственный медицинский университет»  
С.В. Захарчук  
«28» 02 2024