

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

на диссертацию Старостина Андрея Михайловича  
«Комплексный подход к хирургическому лечению стриктурирующей формы  
болезни Крона (экспериментально – клиническое исследование)»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.17 – хирургия

### **Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите**

Диссертационная работа «Комплексный подход к хирургическому лечению стриктурирующей формы болезни Крона (экспериментально – клиническое исследование)» по цели, задачам, положениям, выносимым на защиту, полученным результатам и практическим рекомендациям соответствует отрасли – медицинские науки, специальности 14.01.17 – хирургия ((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 ВАК Республики Беларусь от 23.04.2018 № 116)).

### **Актуальность темы диссертации**

Болезнь Крона (БК) является наиболее распространенной причиной стриктур тонкой кишки. Большинству пациентов со стриктурирующей формой БК требуется как минимум одно хирургическое вмешательство в течение жизни, а отдаленные послеоперационные рецидивы возникают в половине наблюдений. Консервативная терапия, которую применяют при лечении БК, не способствовала значительному уменьшению хирургических вмешательств.

Проведенные ранее исследования свидетельствуют об актуальности, безопасности и эффективности применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) в лечении различных заболеваний. Они рассматриваются как перспективный метод лечения БК, резистентной к традиционным методам лечения. На данный момент полностью не определены механизмы их действия, необходимая дозировка и оптимальный путь введения пациентам с БК.

Лучевая диагностика стриктур при БК достаточно изучена, однако имеются нерешенные вопросы в сравнении разных диагностических методов.

В зарубежных исследованиях для стриктурирующей формы БК выявлены различные факторы риска послеоперационных осложнений, многие из которых порой противоречивы. Анализ литературы последних лет

указывает на эффективность ранней и более агрессивной хирургической тактики при стриктурирующей форме БК, однако границы и объем резекции тонкой кишки принципиально не установлены и не описаны.

К настоящему времени проблема стриктурирующей формы БК изучена недостаточно, что диктует важность продолжения исследований в этой области. Таким образом, существует необходимость: создания в эксперименте модели БК и определения на ней оптимального пути введения ММСК в организм животных; усовершенствования и применения ММСК в клинике; разработки лечебно-диагностического алгоритма; совершенствования подходов к предоперационной подготовке и определения практически значимых факторов риска ранних послеоперационных осложнений; оптимизации тактики выполнения хирургических вмешательств.

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

На лабораторных крысах создана оригинальная модель илеоколита при БК; доказана эффективность введения ММСК внутриаортальным и периферическим внутривенным способами; в эксперименте разработан и применен числовой «индекс воспаления толстой кишки», статистически доказана его информационная ценность.

Научно обоснованы и применены в клинике сочетанные (в брыжеечные артерии и периферическую вену) инфузии биомедицинского клеточного продукта (БМКП) аутологичных ММСК костного мозга для лечения устойчивых к медикаментозной терапии пациентов с БК и доказаны их противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты.

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

Доказана корреляция длины и диаметра стриктур тонкой кишки при БК.

У пациентов со стриктурирующей формой БК определены четыре предиктора ранних послеоперационных осложнений и усовершенствованы подходы к их профилактике.

Впервые выявлены морфологические преимущества лазерной стриктуротомии перед электрокоагуляцией при БК.

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

Статистическая обработка проведена автором с применением программ STATISTICA и Jamovi. Выбор методов исследований обоснован поставленными в исследовании задачами, проведен в соответствии с

современными требованиями.

Выводы, сформулированные соискателем в главах диссертации и заключении, логично следуют из поставленных цели и задач, объема проведенного исследования и полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту, изложены ясно и конкретно, содержат краткое изложение сущности новых научных результатов и характеризуют вклад соискателя в медицинскую науку.

Предлагаемые практические рекомендации обоснованы полученными результатами, могут быть применены в практической деятельности учреждений здравоохранения.

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

Диссертационное исследование выполнено в рамках следующих научно-исследовательских работ кафедры хирургии БелМАПО:

1. «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.);

2. «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.).

Диссертация соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2021-2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг.» от 07.05.2020 № 156.

Предлагаемые методы терапии с применением БМКП и хирургического лечения болезни Крона позволяют получить достаточный экономический эффект, заключающийся в экономии бюджетных средств за счёт сокращения сроков лечения и числа повторных госпитализаций.

Социальная значимость полученных результатов обусловлена повышением качества жизни взрослых пациентов трудоспособного возраста.

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

По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 7 статей в научных медицинских рецензируемых журналах (5,4 авторского листа), 2 статьи в сборниках научных трудов, 7 публикаций – в

материалах конференций и тезисах докладов научных конференций, 3 учебно-методических пособия.

Разработана инструкция по применению, утверждённая Министерством здравоохранения Республики Беларусь – 1; рационализаторские предложения – 6; информационные ресурсы Государственного регистра информационных ресурсов – 2.

Анализ представленных соискателем публикаций позволяет сделать вывод, что результаты диссертации опубликованы в полном объёме.

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертационная работа оформлена в соответствии с инструкцией «О порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации», утвержденной постановлением президиума Высшего Аттестационного Комитета Республики Беларусь от 22.08.2022 №5.

Диссертация состоит из титульного листа, содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы; основной части, включающей 6 глав результатов собственных исследований; заключения, списка использованных источников, приложений. Работа изложена на русском языке на 166 страницах. Диссертация содержит 37 таблиц, 35 рисунков и 16 приложений. Список использованных источников включает 263 наименования, в том числе 21 публикацию соискателя.

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

Диссертационная работа «Комплексный подход к хирургическому лечению стриктурирующей формы болезни Крона (экспериментально – клиническое исследование)» является самостоятельным научным исследованием Старостина Андрея Михайловича.

Данные о личном вкладе соискателя при выполнении диссертационного исследования, знание литературы, умение анализировать, владение современными методами исследования, новизна и научно-практическая значимость полученных результатов, а также широкая их апробация на научных конференциях и опубликованность в рецензируемых журналах Республики Беларусь, свидетельствует о высокой научной квалификации Старостина Андрея Михайловича, полностью соответствующей ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Замечания**

По основным научным положениям, полученным результатам и выводам, вытекающим из диссертационной работы замечаний нет. Встречаются орфографические и стилистические ошибки. В русском языке предложение не

начинается с цифр, встречаются иностранные слова (дефиниция-определение, интралюминальный-внутрипросветный, эндолюминальный-внепросветный), Данные замечания, ни коим образом, не влияют на общую положительную оценку работы.

### Заключение

Диссертационная работа Старостина Андрея Михайловича «Комплексный подход к хирургическому лечению стриктурирующей формы болезни Крона (экспериментально – клиническое исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 14.01.17 – хирургия, отрасли – медицинские науки.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, научно-практической значимости полученных результатов представленная диссертационная отвечает требованиям п.п. 19-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17 ноября 2004 года № 560 в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190), а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.17 – хирургия» за:

- создание в эксперименте оригинальной модели болезни Крона в форме илеоколита, которая подтверждена патогистологически и увеличенным разработанным индексом воспаления толстой кишки (ИВТК) в 1,75 раза по сравнению со здоровой кишкой;
- обоснование в эксперименте возможности лечения болезни Крона в форме илеоколита введением ММСК как внутриаортально (что позволило через 7 суток снизить ИВТК в 1,4 раза), так и в периферическую вену (что обеспечило через 7 суток снижение продукции спленоцитами лабораторных крыс TNF $\alpha$  в 2,8 раза);
- применение в клинике для лечения рефрактерных к медикаментозной терапии пациентов с БК сочетанной (в брыжеечные артерии и периферическую вену) инфузии биомедицинского клеточного продукта аутологичных ММСК костного мозга, доказательство их противовоспалительного (снижение уровней С-реактивного белка в 3,6 раза) и иммуномодулирующего (снижение уровней антител ASCA класса G на 13-69,7%) эффектов;
- впервые проведенную сравнительную оценку чувствительности классической (83,3%) и КТ-энтерографий (64,7%) в диагностике стриктур тонкой кишки при БК и доказательство сопоставимости обоих методов;
- выявление прямой корреляционной связи длины стриктуры с длиной удаленного участка, диаметра стриктуры с ее длиной и диаметра стриктуры с длиной удаленного участка тонкой кишки, что позволяет определять в

клинике объем плановой резекции тонкой кишки при стриктурирующей форме БК;

- обнаружение у пациентов со стриктурирующей формой БК четырех предикторов, позволяющих достоверно предсказать возникновение ранних послеоперационных осложнений – гипоальбуминемия  $<30$  г/л, уровень фибриногена  $>7$  г/л в сыворотке крови, сочетание стриктур в тонкой кишке проксимальнее ее терминального отдела со стриктурами в любом из дистальнее расположенных отделов кишечника, вероятность осложнений по шкалам POSSUM  $>27$  %;

- впервые выявленные морфологические преимущества лазерных стриктуротомий при БК перед электрокоагуляцией, что доказано достоверно меньшей зоной термического поражения стенки кишки в 1,6-5,1 раза.

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

**Официальный оппонент:**

заведующий кафедрой  
детской хирургии  
УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»,  
доктор медицинских наук, профессор

В.И.Аверин

20 февраля 2024 года

