

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Дыбова Олега Геннадьевича
«Оптимизация тактики консервативного и хирургического лечения
осложнённого язвенного колита (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 Дыбова Олега Геннадьевича «Оптимизация тактики консервативного и хирургического лечения осложнённого язвенного колита (экспериментально-клиническое исследование)» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук соответствует отрасли медицинские науки и паспорту специальности 14.01.17 – хирургия, утвержденному Приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116 (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)»).

Актуальность темы диссертации

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена:

- ростом заболеваемости язвенным колитом в течении последних десятилетий;
- большинство пациентов заболевают в трудоспособном возрасте;
- неэффективностью в ряде случаев консервативного лечения;
- необходимостью изучения возможности применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток;
- отсутствием удовлетворяющей ученых модели для разработки новых методов лечения язвенного колита в эксперименте;
- отсутствием абсолютных показаний и их сроков при неэффективности консервативного лечения;
- отсутствием общепринятых в хирургическом сообществе критериев определения объема хирургического вмешательства;
- высокой частотой послеоперационных осложнений.

Диссертация Дыбова Олега Геннадьевича «Оптимизация тактики консервативного и хирургического лечения осложнённого язвенного колита (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 № 156.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Результаты диссертационного исследования имеют достаточную степень новизны, подтверждены полученными в ходе исследования данными и отражены в положениях, вынесенных на защиту.

1. При ретроспективном анализе историй болезни пациентов с осложнённым язвенным колитом выявлены нерешённые ранее проблемы его хирургического лечения и обоснованы пути их решения, дана достоверная оценка связи гендерного фактора с тяжестью течения заболевания и определено влияние возраста, индекса массы тела и протяжённости поражения толстой кишки на уровень послеоперационных осложнений.

2. Доказана связь индексов эндогенной интоксикации (системный иммунно-воспалительный индекс и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение) с тяжестью течения осложнённого язвенного колита.

3. Для выбора тактики хирургического лечения осложнённого язвенного колита создана математическая модель методом логистической регрессии с прогностической точностью 78,2%.

4. На лабораторных крысах создана валидная модель язвенного колита, которая позволяет получать достоверные результаты применения сингенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Экспериментально установлена наибольшая лечебная эффективность инфузий мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток посредством магистрального артериального доступа.

5. Определены показания к селективной инфузии биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в верхнюю и/или нижнюю брыжеечные артерии у пациентов с осложнённым язвенным колитом. Оценены результаты применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в проспективной серии клинических наблюдений.

6. Научно обоснованы показания к усовершенствованной технике колпроктэктомии.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационном исследовании Дыбова О.Г. применены современные лабораторные, морфологические и инструментальные методы исследований. Достоверность выводов подтверждена большим количеством клинических (116 пациентов) и экспериментальных (45 лабораторных крыс) данных. В соответствии с задачами исследования для доказательства положений, вынесенных на защиту, соискателем выполнено одноцентровое клиническое

исследование на основе изучения сформированных клинических групп. Проведена оценка эффективности применения клеточных технологий на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток на качество жизни пациентов. Статистический анализ полученных результатов был проведен по количественным и качественным переменным с применением пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, США) и STATISTICA (Version 8.0-Index, StatSoft Inc., лицензия № STA862D175437Q), что позволило обоснованно сформулировать выводы по результатам исследования.

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 и эндоскопии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» и следующих 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 значимость несомненна. В диссертационном исследовании с целью создания валидной модели язвенного колита проведено экспериментальное исследование на 45 крысах линии Wistar. Модель на четвертые сутки обладает специфичным для язвенного колита симптомокомплексом и клинико-морфологическими характеристиками, что подтверждает её валидность. На ней установлено, что после введения раствора сингенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток магистральным сосудистым доступом – внутриаортально при лапаротомии на четвёртые сутки после моделирования язвенного колита по сравнению с введением мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток через хвостовую вену (периферическим сосудистым доступом): а) произошло нивелирование или значительное уменьшение симптомов, характерных для язвенного колита к 4-м суткам эксперимента; б) при флуоресценции выявлена более выраженная миграция сингенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в стенку толстой кишки и фиксация их в последней до 8 суток, что влекло за собой полное рубцевание имевшихся язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки. Получен патент на изобретение «Способ экспериментального моделирования язвенного колита у крысы» (пат. ВУ 23633, опубл. 28.02.2022).

Впоследствии, в серии клинических наблюдений проведена апробация применения биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток у пациентов с осложнённым язвенным колитом путём их доставки в организм пациентов магистральным сосудистым доступом (бассейны верхней и/или нижней брыжеечных артерий) при селективной инфузии. Констатирована положительная клиничко-лабораторная динамика на протяжении первого месяца после однократной инфузии мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток у всех четырёх пациентов из серии клинических наблюдений. Получено регистрационное удостоверение № БК-7.11-2011, подтверждающее регистрацию Министерством здравоохранения Республики Беларусь клеток мультипотентных мезенхимальных стромальных человека ТУ ВУ 100185131.002-2022.

Предложен усовершенствованный метод колпроктэктомии, который включает тотальную (право- и левостороннюю) мезоколонэктомию, резекцию поперечной ободочной кишки с большим сальником и мезоректумэктомию. Её преимущества в максимальном объеме лимфодесекции, отсутствие повреждения тазовых нервов, уменьшение числа послеоперационных осложнений. Показаниями к этой операции являются верифицированная в любом из отделов толстой кишки малигнизация или клинически обоснованные подозрения на ее наличие. Ушивание культи анального канала после колпроктэктомии однорядным непрерывным внеслизистым швом одной монофиламентной нитью технически проще и дешевле степлерного или двухрядного ручного шва. Данная техника способствует формированию эластичного рубца в куполе культи, что облегчает в последующем формирование илеоанальнорезервуарного анастомоза. Утверждена инструкция по применению: «Метод хирургического лечения язвенного колита» (рег. номер 032-0524 от 24.06.2024) и получены 3 акта о практическом использовании в организациях здравоохранения.

Практическая значимость диссертационного исследования предполагает повышение эффективности лечения пациентов с язвенным колитом. Дыбов О.Г. является соавтором семи рационализаторских предложений по практическому применению результатов диссертационной работы.

Социальная эффективность полученных результатов обусловлена существенным повышением качества жизни пациентов трудоспособного возраста.

Лечение язвенного колита с полной реабилитацией позволяет пациентам вернуться к полноценной трудовой деятельности, а также снижаются расходы государства на приобретение стомийного оснащения.

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

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 6 статей в научных медицинских рецензируемых журналах (3,67 авторского листа); 3 статьи в сборниках научных трудов, 10 публикаций в материалах конференций и тезисах докладов научных конференций, патент на изобретение «Способ экспериментального моделирования язвенного колита у крысы», инструкция по применению «Метод хирургического лечения язвенного колита» утверждённая Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Имеются: регистрационное удостоверение № БК-7.11-2011, подтверждающее регистрацию Министерством здравоохранения Республики Беларусь клеток мультипотентных мезенхимальных стромальных человека ТУ ВУ 100185131.002-2022. и 7 рационализаторских предложений.

Результаты диссертации, представленные в научных публикациях, полностью соответствует требованиям п. 19 «Положения по присуждению ученых степеней и присвоению ученых званий в Республике Беларусь», касающихся опубликованности диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Рукопись диссертации Дыбова О.Г. оформлена в соответствии с «Инструкцией о порядке оформления квалификационной научной работы (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации», утвержденной в «Постановлении Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь» от 22 августа 2022 г. № 5.

Диссертационная работа изложена на 146 страницах, состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 6 глав, заключения, библиографического списка и списка приложений. После каждой главы результатов собственных исследований имеются ее обсуждения и выводы. В работе содержится 23 таблицы, 42 иллюстрации и 14 приложений. Библиографический список включает 233 публикации и 21 публикацию соискателя. Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы и достоверны.

Замечания

Диссертационная работа Дыбова О.Г. написана хорошим литературным языком, легко читается, научные результаты и выводы понятны и обоснованы. Тем не менее имеется ряд замечаний, которые не носят принципиального характера и не влияют на высокую оценку проведенной работы:

– нецелесообразно было относить к осложнениям язвенного колита перитонит, так как он является следствием перфорации толстой кишки (рисунок 3.2, стр. 59). Отнесение перитонита к осложнениям в данной ситуации приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений;

– вряд ли стоило акцентировать внимание на том, что в исследованной выборке преобладали мужчины, тогда как мужчин было 52, а женщин 51;

– нецелесообразно было писать, что предлагаемая методика формирования культи анального канала минимизируют частоту несостоятельности швов культи, в то время как культя анального канала по предложенной методике была сформирована только у 3 пациентов, при этом в одном случае имел место тазовый абсцесс.

– несоблюдение общепринятой терминологии, например: термин «поперечно-ободочная кишка», необходимо писать поперечная ободочная кишка; термин «печеночный угол ободочной кишки» необходимо писать печеночный изгиб; правильным названием операции является чрезбрюшная резекция прямой кишки, а не «передняя резекция прямой кишки», что является историческим названием операции;

– встречаются неудачные выражения, например: «уверенное иссечение купола культи анального канала» стр. 38.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Соискателем и руководителем диссертационной работы обоснованно выбрана актуальная тема исследования. Сформулирована его цель, решены поставленные задачи и подтверждены все положения, вынесенные на защиту, которые позволили предложить практические рекомендации по использованию результатов исследования в клинической работе. Разработанные, апробированные и внедренные в клиническую практику методы хирургического лечения язвенного колита и применение биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезинхимальных стромальных клеток позволяют сделать заключение, что результатом выполненного диссертационного исследования являются предложенные алгоритмы консервативного и хирургического лечения язвенного колита. Результаты представлены логично и последовательно, присутствует системный анализ проблем консервативного и хирургического лечения пациентов. Характер проведенной работы, современный уровень используемых методов исследования, качественный анализ полученных результатов, личный вклад автора в проведенные исследования, в том числе в выполнение хирургических вмешательств, свидетельствует о высокой научной квалификации Дыбова О.Г., которая соответствует требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

Конкретные научные результаты, за которые соискателю может быть присуждена искомая учёная степень

Диссертация Дыбова Олега Геннадьевича «Оптимизация тактики консервативного и хирургического лечения осложнённого язвенного колита

(экспериментально-клиническое исследование)», которая представлена на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия, является законченной квалификационной научно-исследовательской работой. В результатах и выводах работы отражено решение важной научно-прикладной задачи консервативного и хирургического лечения язвенного колита, проблем хирургического лечения и улучшения качества жизни пациентов с язвенным колитом. По содержанию, новизне и научно-практической значимости работа соответствует специальности 14.01.17 – хирургия, удовлетворяет требованиям пунктов 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 03.06.2023 № 180, а соискатель достоин присуждения искомой степени, которая может быть присуждена за:

- создание экспериментальной валидной модели язвенного колита;
- экспериментальное обоснование на валидной модели преимущества внутриаортального введения сингенных мультипотентных мезинхимальных стромальных клеток в лечении язвенного колита по сравнению с внутривенным введением;
- создание математической модели выбора тактики хирургического лечения осложнённого язвенного колита методом логистической регрессии;
- обоснование показаний и апробацию селективной инфузии биомедицинского клеточного продукта и установления его эффективности и безопасности в проспективной серии клинических наблюдений;
- научное обоснование модификации техники колпроктэктомии, заключающейся в выполнении тотальной мезоколонэктомии, мезоректумэктомии и формировании анальной культи однорядным непрерывным внеслизистым швом.

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

Официальный оппонент
заместитель директора (по хирургии)
государственного учреждения «Республиканский
научно-практический центр онкологии и
медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова»
доктор медицинских наук, профессор

В.Т.Кохнюк
В.Т.Кохнюк

27.01.2025

