

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

о научной значимости диссертации Дыбова Олега Геннадьевича «Оптимизация тактики консервативного и хирургического лечения осложнённого язвенного колита (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 7.12.2024) проведен анализ научной значимости диссертации Дыбова Олега Геннадьевича «Оптимизация тактики консервативного и хирургического лечения осложнённого язвенного колита (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:

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

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 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.

Актуальность темы диссертации

Представленная работа написана на тему, актуальность которой для практической медицины и хирургии не вызывает сомнений. В научном исследовании речь идёт об оптимизации консервативного и хирургического лечения осложнённого язвенного колита (ЯК) путём применения биомедицинского клеточного продукта (БМКП) на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) и выполнении колпроктэктомии (КПЭ) в объёме мезоколонэктомии и мезоректумэктомии.

Язвенный колит – это хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, которым страдают социально значимые возрастные группы населения. Медикаментозное лечение ЯК направлено на быстрое купирование обострения, достижение и поддержание клинической и эндоскопической ремиссий. Однако

в ряде наблюдений развивается стероидозависимость и стероидорезистентность. Внедрение биологической терапии в клиническую практику расширило возможности лечения, а разработка новых методов лечения ЯК стала возможной благодаря культивированию ММСК и пониманию их воздействия на патологические состояния в организме. Хотя для оценки эффективности новых методов лечения разработано множество экспериментальных моделей ЯК, но они не полностью отражают сложность механизмов заболевания у людей. Исследователям необходимо найти экспериментальную модель ЯК, которая максимально приближена к клинической практике. Положительные результаты клинических и экспериментальных исследований говорят о перспективности и безопасности применения БМКП на основе аутологичных ММСК для консервативной терапии пациентов с ЯК.

В случае, когда консервативное лечение ЯК неэффективно (10-15% случаев), необходима плановая хирургическая интервенция. При наличии осложнений, таких как дилатация толстой кишки, токсический мегаколон, перфорация или профузное кровотечение, требуется экстренная операция. Рутинный объем такой операции - проксимальная субтотальная колэктомия с формированием концевых илео- и сигмостомы. Однако этот метод не всегда оправдан. Классическая КПЭ с формированием тазового тонкокишечного резервуара является единственным способом окончательного излечения и полной хирургической и медико-социальной реабилитации пациентов с ЯК. Однако ее применение ограничено в случаях верифицированной малигнизации или обоснованного подозрения на нее. Внедрение КПЭ при тяжелом остром тотальном ЯК сдерживается из-за большой травматичности операции и сложности обеспечения герметичности культи анального канала из-за хронического воспаления стенки.

Таким образом, 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 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.

При ретроспективном анализе историй болезни пациентов с осложнённым язвенным колитом выявлены нерешённые 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 протяженности поражения толстой кишки на уровень послеоперационных осложнений.

Доказана связь индексов эндогенной интоксикации (системный иммуно-воспалительный индекс и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение) с тяжестью течения осложнённого язвенного колита и их высокая чувствительность (87,5% и 84,4%) и специфичность (87,5% и 74%).

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

На лабораторных крысах линии Wistar 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.

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

Научно обоснованы показания к усовершенствованной технике колпроктэктомии.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Данная диссертационная работа представляет собой экспериментально-клиническое исследование, которое основано на достаточном клиническом (116 пациентов) и экспериментальном (45 крыс) материалах. 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 Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, США) и STATISTICA (Version 8.0-Index, StatSoft Inc., лицензия № STA862D175437Q). 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.

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 результатов диссертационного исследования заключается в выявлении связи индексов эндогенной интоксикации с тяжестью течения осложнённого язвенного колита; разработке математической модели выбора тактики оперативного лечения осложнённого язвенного колита; создании экспериментальной валидной модели ЯК, на которой доказано преимущество внутриаортального введения сингенных ММСК в лечении осложнённого ЯК в сравнении с внутривенным; формулировании показаний к селективной инфузии БМКП на основе аутологичных ММСК у пациентов с осложнённым язвенным колитом; апробации на проспективной серии клинических наблюдений применения БМКП на основе аутологичных ММСК с последующей установкой её эффективности и безопасности; обосновании модификации техники КПЭ.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования заключается в разработке и внедрении инструкции по применению: «Метод хирургического лечения язвенного колита» (рег. номер 032-0524 от 24.06.2024), что подтверждается 3 актами о практическом использовании в организациях здравоохранения и учреждении образования. Также, получен патент на изобретение «Способ экспериментального моделирования язвенного колита у крысы» (пат. ВУ 23633, Опубл. 28.02.2022) и регистрационное удостоверение № БК-7.11-2011, подтверждающее регистрацию Министерством здравоохранения Республики Беларусь клеток мультипотентных мезенхимальных стромальных человека ТУ ВУ 100185131.002-2022. Получено 7 удостоверений на рационализаторские предложения.

Экономическая целесообразность настоящего исследования заключается в разработке экспериментальной валидной модели ЯК, которая позволяет сократить время её постановки до 4 суток и уменьшить количество используемого дорогостоящего индуктора воспаления (2,4-динитробензолсульфоновой кислоты) с 30мг, как описывают в международной научной литературе, до 15мг, т.е. в два раза. Предлагаемые соискателем методы применения БМКП на основе аутологичных ММСК и хирургического лечения осложнённого ЯК позволяют получить экономический эффект, заключающийся в экономии бюджетных средств за счёт сокращения общих сроков лечения, пребывания в стационаре пациентов и числа их повторных госпитализаций из-за рецидивов заболевания или развития послеоперационных осложнений.

Социальная эффективность полученных результатов включает повышение качества жизни пациентов с ЯК трудоспособного возраста (от 30-50 лет), так, согласно результатам анкетирования (SF-36) исследуемых пациентов, после применения БМКП на основе аутологичных ММСК общее состояние здоровья улучшилось в 1,4 раза, а социальное функционирование - в 1,5, стабилизировалось психическое здоровье.

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

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 21 научной работе, в том числе в 6 статьях научных медицинских рецензируемых журналах (3,67 авторского листа), в 3 статьях сборниках научных трудов, в 10 публикациях материалах и тезисах докладов научных конференций, в патенте на изобретение «Способ экспериментального моделирования язвенного колита у крысы» и в инструкции по применению «Метод хирургического лечения язвенного колита» утверждённая Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

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

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Представленная диссертация изложена на 146 страницах на русском языке и состоит из титульного листа, содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, основной части, включающей 6 глав результатов собственных исследований, заключения, списка библиографического списка, включающего 233 наименования работ и 21 публикация соискателя, приложений. Диссертационная работа содержит 42 рисунка, 23 таблицы, 4 формулы и 14 приложений. Представленный автореферат полностью отражает содержание диссертации. Оформление их соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к работам такого типа.

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 Дыбова Олега Геннадьевича в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к соискателю учёной степени кандидата медицинских наук.

Замечания:

1. В работе встречаются отдельные стилистические, пунктуационные и орфографические ошибки, однако их количество невелико и они не носят системного характера.

Что касается ключевых научных положений, результатов исследования и сделанных выводов, принципиальные замечания отсутствуют. Все выявленные недочёты имеют исключительно технический характер и не затрагивают содержание работы, её научную значимость и аргументированность основных тезисов. Следует подчеркнуть, что указанные недостатки не умаляют достоинств диссертации, её новизны, актуальности и ценности для научного сообщества. В целом работа представляет собой полноценное и значимое исследование.

Заключение

Учитывая выше изложенное, диссертационная работа Дыбова Олега Геннадьевича «Оптимизация тактики консервативного и хирургического лечения осложнённого язвенного колита (экспериментально-клиническое исследование)», является законченной, самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, посвященной решению важной научно-практической задачи по повышению эффективности результатов консервативного и хирургического лечения осложнённого язвенного колита. По актуальности, новизне полученных результатов, объёму 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. проведение всестороннего анализа взаимосвязи между показателями эндогенной интоксикации, такими как системный иммунно-воспалительный индекс и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, и степенью тяжести течения осложнённого язвенного колита. На основе полученных данных была разработана математическая модель, построенная методом логистической регрессии, позволяющая оптимизировать выбор тактики хирургического вмешательства при осложнённых формах данного заболевания;

2. создание и валидацию экспериментальной модели язвенного колита на лабораторных крысах. Данная модель позволила воспроизвести патологические изменения, характерные для исследуемого заболевания у человека, что обеспечило надёжную платформу для проведения дальнейших исследований;

3. демонстрацию высокой эффективности внутриаортального введения сингенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток по сравнению с их внутривенным введением (в хвостовую вену). Результаты

эксперимента подтвердили, что внутриаортальный путь введения обеспечивает более выраженное терапевтическое действие, что выражается в ускоренном купировании воспалительных процессов и регенерации тканей толстой кишки;

4. обоснование показаний к селективной инфузии биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, в верхнюю и/или нижнюю брыжеечные артерии. Это позволило более точно направлять терапевтические агенты в зоны максимального поражения, повышая эффективность применения БМКП;

5. клиническое тестирование применения БМКП на основе аутологичных ММСК. В результате серии проспективных клинических наблюдений были получены убедительные данные, подтверждающие как высокую эффективность, так и безопасность данного метода лечения осложнённых форм язвенного колита;

6. за научное обоснование и совершенствование техники колпроктэктомии. Внесённые модификации включали выполнение тотальной мезоколонэктомии, мезоректумэктомии и формирование анальной культи при хирургических вмешательствах по поводу осложнённого язвенного колита с использованием однорядного непрерывного внеслизистого шва. Эти технические усовершенствования позволили добиться следующих результатов:

а) повысить радикальность хирургических вмешательств при наличии признаков малигнизации;

б) снизить интраоперационную кровопотерю;

в) уменьшить частоту тазовых осложнений;

г) обеспечить надёжную герметизацию анальной культи после экстренных вмешательств.

Совокупность полученных данных вносит значимый вклад в решение важной научно-практической задачи, направленной на повышение эффективности как консервативного, так и хирургического лечения осложнённых форм язвенного колита. Результаты исследования могут стать основой для дальнейшей оптимизации лечебных протоколов и внедрения инновационных методов терапии в клиническую практику.

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

21.01.2025

Э.В. Могилевец

Установа адукацыйнага медыцынскага ўзрэдзявання
Міністэрства аховы здар'яння Рэспублікі Беларусь
Подпись Могилевец Э.В. заверяю
Специалист по кадрам отдела кадров
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»
Е.Г. Семашко
«21» 01 2025 г.