

“УТВЕРЖДАЮ”

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «СПбНИИО» им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
д.м.н., профессор РАН
Д.В. Ребриков



_____” 2023 г.

ОТЗЫВ

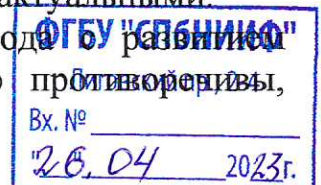
ведущей организации о научной и практической ценности диссертационной работы ОСМАНОВА Зейнура Худдусовича на тему “Патогенетическое обоснование путей улучшения результатов хирургического лечения и методов профилактики пилоробульбарных язв, осложненных перфорацией и кровотечением” на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. – “Хирургия” (медицинские науки).

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы подтверждается стойким числом осложнений гастродуоденальных язв в виде кровотечения и перфорации. При этом количество рецидивирующих язв, приводящих к пенетрации и стенозу, сократилось значительно на фоне проводимой современной противоязвенной терапии. Поиск причин, по которым не снижается количество urgentных больных с язвенными кровотечениями и перфорациями с необходимостью раннего выявления групп риска, представляется весьма актуальным. Развивая это направление хирургической гастроэнтерологии, возможно снизить число больных с такими осложнениями. Результаты лечения этой категории больных далеки от желаемых и отличаются в достаточно большом диапазоне. За последние 10 лет растет внутригоспитальная летальность среди пациентов и достигла к 2021 году 13,1% у пациентов с прободными язвами и 19,3% с кровотечениями.

Несмотря на широкое применение современных эндовидеохирургических технологий в плановой и экстренной хирургии, средняя по стране эффективность таких методов крайне низкая. Так, процент лапароскопических вмешательств при прободной гастродуоденальной язве составляет 11%. Только в некоторых учреждениях он превышает 90-95%. Процент достижения стойкого эндоскопического гемостаза, который в настоящее время является основой успешного лечения пациентов с язвенными кровотечениями, отличается значимо в разных лечебных учреждениях. Исследования, направленные на поиск причин столь неэффективного использования современных эндоскопических и лапароскопических операций, являются своевременными и актуальными.

Показатели отдаленного послеоперационного периода с рецидивами, рецидива язв и повторными осложнениями достаточно



иногда с прямо противоположными результатами. Поиск факторов, влияющих на отдаленные результаты, должен начинаться в интраоперационном периоде и продолжаться в послеоперационном. Психогенная теория язвенной болезни, которая когда-то была в числе основных, ушла в тень после появления современных антисекреторных препаратов и антихеликобактерной терапии. Однако, у пациентов с развившимися осложнениями, психологические исследования с последующей коррекцией терапии представляются перспективными и должны повлиять на отдаленные результаты лечения.

Все это позволяет заключить, что поиск путей улучшения непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения с разработкой методов профилактики пилоробульбарных язв, осложненных перфорацией и кровотечением, является актуальной темой научного исследования и имеет большое практическое значение.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

На большом клиническом материале, объединяющем данные обследования 1207 больных с язвенными кровотечениями и перфорациями пилорoduodenальных язв, которые сравнены с контрольными группами, проведен анализ клинических, биохимических, иммунологических, гистологических и психологических исследований.

Впервые выполненные гистологические и иммуногистохимические исследования краев перфоративных язв с целью поиска факторов, влияющих на заживление, показали явные отличия перфоративной язвы в клеточном составе, сосудистой реакции, пролиферативной активности клеток и наличия некротизированной ткани в сравнении с другими гастродуodenальными язвами. Выявленные изменения объясняют целесообразность и безопасность однорядного шва, что в свою очередь влияет как на непосредственные, так и на отдаленные результаты лечения.

Результаты биохимических исследований перитонеального выпота пациентов с прободными язвами впервые показана значимость ферментной агрессии трипсином. Выявлены белки антиферментной системы, основу которых составляют α 2-макроглобулины. По результатам выполненных исследований патогенетически обоснованы принципы санации брюшной полости и показаны преимущества лапароскопических вмешательств.

Впервые разработана методика определения экспрессии MT-1 и MT-2 рецепторов мелатонина на гастродуodenальной слизистой у пациентов с кровотечениями или перфорациями в анамнезе. Методика использована в клинической практике и на основе ретроспективного анализа продемонстрировала возможность выделения групп риска развития вышеуказанных осложнений.

Психологические исследования для определения отношения к болезни и уровня комплаентности, показали необходимость тестирования пациентов

с осложненными язвами и обосновали важность учета полученных данных, что должно привести к коррекции лекарственной терапии и хирургической тактики в послеоперационном периоде.

Значимость для науки и практической деятельности результатов, полученных соискателем.

Диссертационная работа Османова З.Х. имеет как научную, так и практическую направленность. Результаты данного исследования, основанного на изучении отдельных звеньев патогенеза перфораций язвы и язвенных кровотечений, расширили знания о данных заболеваниях. Гистологические и иммуногистохимические исследования показали необходимость и безопасность однорядного прецизионного шва при ушивании перфоративного отверстия. Непосредственными и отдаленными клиническими результатами доказано преимущества применения именно такого шва, который может быть наложен лапароскопически. При этом не увеличивается число несостоятельности, но улучшаются отдаленные результаты в связи с минимальной рубцовой деформацией.

Биохимическими исследованиями определены важнейшие повреждающие и протективные факторы, которые влияют на развитие перитонита при перфорации гастродуоденальных язв. Доказана необходимость выбора максимально щадящих методов и средств санации брюшной полости и в подавляющем большинстве случаев наиболее подходящим является лапароскопическая санация теплым физиологическим раствором. Данные подтверждены клиническими результатами, где при использовании лапароскопической методики получены максимально положительные показатели. Таким образом, результаты, полученные после гистологических и биохимических исследований, вносят дополнительный вклад в доказательства безопасности и эффективности лапароскопических вмешательств у пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами.

Анализ лечения пациентов с язвенными кровотечениями, проведенный на значительном клиническом материале, указал на важность материально-технического оснащения, определил принципы и методы работы отделений эндоскопии с обязательной координацией с ОРИТ. Применение двухкомпонентного эндоскопического гемостаза и правил, основанных на современных рекомендациях, привело к повышению эффективности эндоскопических технологий и значительному улучшению результатов лечения пациентов с язвенными кровотечениями.

Для снижения количества пациентов с перфорациями и язвенными кровотечениями совместно с авторитетными профильными учреждениями разработана методика раннего выявления групп риска развития осложнений на основе определения количества активных рецепторов мелатонина 1 и 2-го типов и изменения их соотношения. Перспективой этого исследования является применение у этой группы пациентов превентивной терапии с использованием блокаторов или активаторов рецепторов мелатонина.

Проведенные психологические исследования для определения уровня комплаентности и отношения к болезни показали статистически достоверную связь плохих отдаленных результатов с низким уровнем комплаентности. Выявление в послеоперационном периоде таких пациентов, несомненно, должно учитываться при выборе медикаментозной терапии и хирургической тактики. В итоге возможно ожидать улучшение отдаленных результатов с снижением числа рецидивов язв и повторных осложнений.

Предложенный автором лечебно-профилактический подход с коррекцией лечения на всех этапах оказания помощи пациентам с язвенными кровотечениями и перфорациями приводит к улучшению результатов лечения. Таким образом, в работе представлен большой материал, позволяющий сделать значимые для науки и практического применения выводы.

Основные положения и выводы диссертации нашли практическое применение в работе НИИ хирургии и неотложной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и СПбГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия».

Степень завершенности исследования и достоверность полученных результатов.

В основу работы положен анализ результатов обследования, в том числе гистологического, иммуногистохимического, биохимического, психологического и клинического. Проведено сплошное ретроспективное исследование, в которое вошли 1 207 пациентов с осложненными язвами пилорического отдела желудка или двенадцатиперстной кишки. Диссертация насыщена фактическим материалом за счет приведения результатов математических расчетов, графиков, таблиц, клинических примеров. Материал хорошо систематизирован, а его статистическая обработка произведена с использованием современных методов при помощи программ прикладного статистического анализа.

Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и вытекают из проделанной работы.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность хирургических отделений НИИ хирургии и неотложной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации и СПбГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия». Материалы диссертационной работы используются при подготовке аспирантов и ординаторов на кафедре хирургии общей с клиникой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация З.Х. Османова состоит из введения, восьми глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 152 отечественных и 361 иностранных источников. Работа изложена на 283 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами, 34 рисунками.

Обоснована цель работы: улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с пилоробульбарными язвами, осложненными перфорацией и кровотечением, путем внедрения патогенетически обоснованных методов лечения и профилактики. Для достижения цели поставлены 6 задач.

В первой главе (обзор литературы) автор раскрыл современные подходы к лечению язвенных кровотечений и перфораций гастродуоденальных язв, проанализировал причины сохраняющегося высокого числа таких осложнений, высокого уровня внутригоспитальной летальности. На основе современных публикаций провел поиск причин расхождения результатов использования эндовидеохирургических технологий, выявил нерешенные вопросы лечения этих больных. Эти обстоятельства обосновывают необходимость дальнейших исследований в данном направлении с целью повышения качества лечения больных с язвами, осложненными перфорацией и кровотечением.

Вторая глава посвящена характеристике клинического материала и методов исследования. Разделение исследуемых групп выполнено согласно поставленным задачам, логично сформированы контрольные группы, сравнимые с основными. Клинические характеристики материала представлены всесторонне и исчерпывающе. Подробно описаны методики гистологических, иммуногистохимических, биохимических, психологических и эндоскопических исследований. Описаны способы статистической обработки полученных данных.

В третьей главе показаны результаты гистологических и иммуногистохимических исследований краев перфоративного отверстия. Проведено сравнение с гистологическим строением язв, осложненных пенетрацией и кровотечением. Автор поставил перед собой цель выявить морфологические изменения в крае прободной язвы, которые могут мешать или способствовать заживлению после ушивания язвы. Результаты показали, что перфоративное отверстие имеет четкий ровный край, зона некроза ограничена и представлена незначительным тонким слоем и не всегда. Грануляционная ткань имеет слабо выраженный слой и отсутствовала в

большинстве случаев. В краях перфоративной язвы, в отличие от контрольных групп, экспрессия Ki67 в эпителии равномерно распределена по всему краю, при этом индекс пролиферативной активности составил в среднем около 45%. Выявлена четкая зональность (некроз – грануляционная ткань – неизменная ткань органа, включая мышечный слой) в крае перфорации. Все обнаруженные морфологические изменения обосновывают безопасность использования прецизионного однорядного шва, не увеличивающего количество несостоятельств и обеспечивающего заживление без формирования чрезмерного рубца. Последний фактор напрямую влияет на непосредственные и отдаленные результаты, что показано эндоскопическими и клиническими исследованиями в 5 главе.

Четвертая глава посвящена изучению патогенеза перитонита, развивающегося при перфорации гастродуоденальных язв. По результатам измерения кислотности, протеолитической и антипротеолитической активности выпота показано, что соляная кислота нейтрализуется достаточно быстро, а действие трипсина и ему подобных ферментов более длительно. Ферментная агрессия на брюшину имеет основное значение в прогрессировании перитонита. Инактивация протеолитической активности происходит за счет белков, поступающих в просвет брюшной полости и относящихся к группе $\alpha 2$ -макроглобулинов. Отдельным исследованием доказано, что посев лабораторных бактериальных культур в перитонеальный выпот не находил препятствий для активного размножения микроорганизмов. Полученные данные расширяют представления о патогенезе перитонита и достаточно логично обосновывают предложенные принципы санации брюшной полости у пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами. Основным положением является необходимость щадящей санации с использованием методов и средств с минимальным повреждающим действием. Наиболее оптимальным вариантом признана лапароскопическая санация физиологическим раствором.

В первой части **пятой главы** указаны непосредственные результаты лечения пациентов с прободными язвами. Проведено сравнение лапароскопических и традиционных операций, которым выполнено ушивание прободного отверстия. Лапароскопическое ушивание и санация брюшной полости выполнялись с учетом данных, полученных при гистологических и биохимических исследованиях. В итоге число несостоятельств шва не отличались в обеих группах. После лапароскопической санации получены максимально хорошие результаты, по остальным сравниваемым показателям также получены преимущества эндовидеохирургических вмешательств.

Во второй части этой главы описаны результаты изучения отдаленного послеоперационного периода. На основании анкетирования по шкале Visick и эндоскопического исследования выполнено сравнение по степени рубцовой деформации, а также эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной слизистой после ушивания однорядным и двухрядным швом. Показаны

статистически достоверные преимущества применения однорядного шва, что объясняется меньшей, а иногда отсутствующей рубцовой деформацией после ушивания одним рядом резорбтивной нитью.

В шестой главе проведен анализ лечения пациентов с язвенными кровотечениями с учетом некоторых изменившихся организационных и технических подходов до и после 2016 года. После проведенной реорганизации, технического переоснащения отделения эндоскопии стал применяться двухкомпонентный комбинированный гемостаз. Итогом стало повышение эффективности эндоскопического гемостаза до 96% с снижением в 4 раза количества рецидивов кровотечения и повторных эндоскопий, а число вынужденных операций уменьшилось более чем в 2 раза. На основании снижения числа МТ2 рецепторов и повышение соотношения МТ1/МТ2 выше 1,7 при сравнении основной группы с контрольными выделена группа пациентов, у которых возрастает риск развития кровотечения.

Результаты связи риска развития перфорации пилоробульбарных язв с уровнем экспрессии МТ1 и МТ2 рецепторов мелатонина описаны в седьмой главе. Изучены показатели группы без эрозивно-язвенных поражений, с язвами без осложнений и пациентов с перфорацией в анамнезе. Получены статистически достоверные отличия с снижением числа активных МТ2 рецепторов у больных с перфорацией. Проведен тщательный математический анализ, в результате которого доказано, что повышение соотношения МТ1/МТ2 выше 1,7 свидетельствует о повышении риска развития перфорации. При показателе соотношения 1,7 чувствительность метода составила 80%, а специфичность 90%. Автор с использованием современной оригинальной технологии показал, что методика может быть использована для выявления групп риска развития осложнений. Это может стать основой для проведения персонализированной превентивной терапии у этой группы пациентов и привести к снижению числа больных с urgentными осложнениями гастродуоденальных язв.

Восьмая глава посвящена изучению психологического статуса больных с прободными язвами и его влияния на отдаленные результаты лечения. При сравнении группы больных с перфорацией в анамнезе и группы с язвами без осложнений статистически достоверно стало ухудшение показателей по шкале Visick с снижением уровня комплаентности. Каждый десятый пациент с перфорацией язвы в анамнезе имеет низкий уровень комплаентности, выявленный по системе ММАС-8, и 18,7% неадекватно относятся к имеющейся у них болезни и имеют проявления психической дезадаптации по опроснику ТОБОЛ. Курение оказало влияние на ухудшение результатов отдаленного периода.

В заключении подведены итоги выполненной работы, изложены основные идеи, выводы и практические рекомендации, определены дальнейшие перспективы исследования. Диссертация написана научным

языком, изложена логично и имеет последовательную структуру. Поставленные цель и задачи решены в полном объеме.

Автореферат полностью отражает содержание проведенного исследования и оформлен с требованиями ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Тема диссертации соответствует заявленной научной специальности 3.1.9. - Хирургия.

Конкретные рекомендации по дальнейшему использованию диссертационной работы.

Основные положения и выводы диссертации Османова З.Х. могут быть успешно использованы как в практической работе хирургических отделений, так и в учебном процессе образовательных учреждений высшего образования. Применение сформулированных в диссертации рекомендаций в работе отделений ургентной хирургии позволит улучшить результаты лечения пациентов перфоративными язвами и язвенными кровотечениями. Материалы диссертационной работы могут использоваться как информационная база для обучения студентов, ординаторов, аспирантов, а так же врачей при прохождении курсов повышения квалификации.

Работа носит творческий характер по подходу к выбору методов профилактики и лечения больных с язвами, осложненными перфорацией или кровотечением. Получен патент на изобретение. По материалам докторской диссертации опубликовано 27 печатных работ, из которых 15 публикаций в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Замечания и вопросы по диссертационной работе.

В качестве замечаний по диссертационной работе хотелось отметить отдельные орфографические и стилистические погрешности, которые не имеют принципиального значения и не снижают общую положительную оценку представленной работы. Существенных замечаний нет.

Заключение.

Диссертационная работа Османова Зейнура Худдусовича “Патогенетическое обоснование путей улучшения результатов хирургического лечения и методов профилактики пилоробульбарных язв, осложненных перфорацией и кровотечением” на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), является завершенной научной квалификационной работой,

содержащей решение важной проблемы лечения пациентов с пилоробульбарными язвами, осложненными перфорацией или кровотечением, путем теоретического обоснования, разработки и внедрения в клиническую практику новых методов профилактики и лечения, что имеет существенное значение для развития хирургии.

По своей актуальности, объему и глубине проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, качеству анализа полученных данных, доказательной научной и практической ценности, выводов и практических рекомендаций диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 “Положения о порядке присуждения учёных степеней” от 24.09.2013 № 842 (с изменениями от 26.05.2020 г. № 751), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Османов Зейнур Худдусович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

Отзыв о диссертации Османова Зейнура Худдусовича “Патогенетическое обоснование путей улучшения результатов хирургического лечения и методов профилактики пилоробульбарных язв, осложненных перфорацией и кровотечением” обсужден на заседании кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Протокол № 6 от 06.04.2023).

Заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
член-корреспондент РАН

А.В. Сажин

“06” ” 04 ” 2023”

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
Адрес: 117997, г. Москва
ул. Островитянова, дом 1.
Телефон: (495) 434-03-29, (495) 434-61-29
e-mail: rsmu@rsmu.ru
Web- сайт: www.rsmu.ru

Подпись заведующего кафедрой факультетской хирургии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН А.В. Сажина
ЗАВЕРЯЮ



“06” ” 04 ” 2023”