

ОТЗЫВ

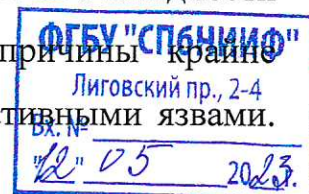
официального оппонента

доктора медицинских наук профессора Земляного Вячеслава Петровича
на диссертацию Османова Зейнура Худдусовича на тему:
«Патогенетическое обоснование путей улучшения результатов хирургического
лечения и методов профилактики пилоробульбарных язв, осложненных
перфорацией и кровотечением», представленной к защите на соискание ученой
степени доктора медицинских наук
по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Диссертация Османова З.Х. посвящена хирургическому лечению и методам профилактики пилоробульбарных язв, осложненных перфорацией и кровотечением. Не смотря на успехи консервативной терапии, достигнутые в последние десятилетия, число этих больных не уменьшается, а показатели раннего и отдаленного послеоперационного периодов остаются не вполне удовлетворительными. В течение последних 10 лет отмечается рост внутригоспитальной смертности у этой категории пациентов. Показатели эффективности применения эндоскопии с целью достижения стойкого гемостаза отличаются значимо в различных учреждениях и в целом по стране остаются неудовлетворительными. Лапароскопические операции при лечении больных с перфоративными язвами используются редко, а в среднем по РФ не более чем в 11% случаев. Отдаленные результаты после наиболее распространенной операции при прободении гастродуоденальных язв – ушивании перфорации, весьма противоречивы. Число рецидивов язв и повторных осложнений, указанных в литературе, варьирует в значительном диапазоне, от 6-8% до 50-60%.

В данной ситуации ранее выявление групп риска с использованием различных методик своевременно и имеет перспективы. При всей очевидности преимуществ лапароскопических вмешательств остаются причины крайне редкого использования ее при лечении пациентов с перфоративными язвами.



Дальнейшие исследования для доказательства безопасности и эффективности лапароскопического ушивания язвы и санации брюшной полости сохраняют свою актуальность и в настоящее время. Эндоскопические технологии заняли лидирующие позиции при лечении больных с язвенными кровотечениями. Однако эффективность их использования весьма вариабельна и отличается в различных учреждениях, даже при наличии стандартов оказания медицинской помощи. Анализ с поиском организационных и технических причин для увеличением числа и качества эндоскопических вмешательств с целью достижения стойкого гемостаза однозначно позволит улучшить результаты лечения пациентов с язвенными кровотечениями. Отдаленные результаты лечения пациентов с осложненными язвами напрямую зависят от качества проведения противоязвенной терапии. При этом, мало внимания уделяется личностным особенностям пациента когда по разным причинам назначения врача не выполняются. В данном случае имеет значение уровень комплаентности и отношения пациента к болезни. Выявление пациентов с психологическими особенностями, выбор персонализированной терапии и хирургической тактики должно стать одним из направлений для улучшения результатов лечения.

Именно этим вопросам посвящено диссертационное исследование Османова З.Х., которое следует признать весьма актуальным и своевременным. Работа представляет несомненный интерес в научном и практическом отношении.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная новизна представленной диссертационной работы не вызывает сомнений и заключается в проведении анализа обширного клинического материала, который включил в себя 1207 пациентов. На этой основе впервые предложена методика для раннего выявления групп риска развития перфорации и кровотечения, которая основана на определении экспрессии MT1 и MT2 рецепторов мелатонина (имеется патент на изобретение).

Также впервые на основании гистологических и иммуногистохимических исследований проведена оценка краев перфорации с точки зрения ее заживления после ушивания. По результатам исследования доказано, что прецизионный однорядный шов для ушивания прободного отверстия представляется наиболее целесообразным.

Выполненные биохимические исследования экссудата брюшной полости у больных с перфорациями язв позволили доказать, что основным повреждающим действием имеющегося экссудата является трипсин, а α 2-макроглобулины относятся к основным протективным белкам. Доказано, что от соотношения трипсина и соляной кислоты, находящихся в брюшной полости и защитных бикарбонатов с α 2-макроглобулинами зависит сценарий дальнейшего развития перитонита. Предлагаемый щадящий принцип санации брюшной полости, а именно лапароскопический с использованием физиологического раствора, вполне обоснован.

Проведение психологических исследований позволило выявить в послеоперационном периоде пациентов с низким уровнем комплаентности и неадекватным отношением к болезни, что должно отражаться в выборе консервативной терапии и хирургической тактики.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Разработана методика определения количества активных рецепторов мелатонина 1 и 2 типов на слизистой, которая прошла успешное применение в клинике и позволила на основе изменения числа исследуемых рецепторов выделить пациентов с высокой вероятностью развития осложнений. Раннее выявление таких групп при проведении превентивной терапии и активной диспансеризации может снизить общее количество больных с осложнениями язвенной болезни.

Данные биохимических исследований стали значимым дополнением к имеющемуся представлением о патогенезе перитонита при перфорации гастродуоденальных язв. Предложенные принципы санации брюшной полости

обоснованы проведенными исследованиями, а их соблюдение привело к улучшению непосредственных результатов хирургических вмешательств.

На отдаленные результаты влияет выбор шва, используемого при ушивании прободного отверстия. Основанный на проведенных гистологических и иммуногистохимических исследованиях однорядный прецизионный шов привел к статистически значимому улучшению показателей, когда уменьшается степень рубцовой деформации зоны ушивания, снижается количество эрозивно-язвенных изменений и улучшаются показатели по шкале Visick.

В исследовании показана необходимость изменения принципов работы эндоскопического отделения с обязательным применением двухкомпонентного метода гемостаза, а также улучшением материально-технического состояния учреждения, которое работает в тесном контакте с ОРИТ, что приводят к значимому улучшению показателей работы, когда эффективность эндоскопического гемостаза достигает 96%.

Выявленные при психологических исследованиях пациенты с низкой комплаентностью должны стать особой группой, при лечении которых необходимо учитывать мнение клинического психолога. Выбор консервативной терапии и хирургическая тактика должны носить персонализированный характер, что должно привести к улучшению отдаленных результатов со снижением числа рецидивов заболевания и повторных осложнений у больных язвенной болезнью.

ДОСТОВЕРНОСТЬ И ОБОСНОВАННОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Достоверность основных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений. Число проведенных исследований базируются на достаточном клиническом материале (1207 больных), применением современных и адекватных поставленным задачам методов исследования, включающих в себя морфологические, биохимические,

иммунологические и психологические. Проведен глубокий анализ с правильной трактовкой полученных данных, а также статистическая обработка материала на основании современных компьютерных программ. Представленные материалы иллюстрированы таблицами и рисунками, подтверждающими полученные результаты. Все научные положения, выводы и практические рекомендации являются логичными и основаны на большой доказательной базе. Результаты проведенного исследования были доложены и обсуждались на многочисленных представительных форумах.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ, ЕЕ ЗАВЕРШЕННОСТЬ И ОФОРМЛЕНИЕ

Материал диссертации изложен логично и аргументировано. Все ее разделы подчинены достижению поставленной цели. Работа написана правильным литературным языком, легко читается.

Диссертация оформлена согласно требованиям ВАК РФ, написана в классическом стиле на 283 страницах, включает в себя введение, 8 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшего изучения выбранной темы и список литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 34 рисунками. Список литературы состоит из 152 отечественных и 361 зарубежных источников.

Во **введении** автор формулирует актуальность исследования, цели, задачи, научную новизну, практическую значимость и основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава (обзор литературы) посвящена анализу современной литературы. Приведены работы по изучению причин большого числа осложнений в виде перфорации и кровотечения, а также исследования, посвященные изучению их патогенеза. Показана актуальность дальнейшего проведения этиопатогенетических исследований с необходимостью раннего выявления групп риска. Психологические исследования необходимы пациентам, особенно, с уже развившимися осложнениями, на основе которых определяется выбор персонализированной терапии. Большой раздел посвящен

обзору работ по изучению роли мелатонина и его рецепторов в патогенезе осложнений и определению перспективности данного направления. Показаны нерешенные вопросы морфологического строения краев перфоративной язвы и, в особенности, возможности заживления язвы после ушивания. В обзоре литературы отмечены разногласия и нерешенные вопросы патогенеза перитонита при перфорации гастродуоденальных язв, дана оценка использования различных принципов и методов санации брюшной полости. В этой главе приведены современные представления о методах лечения перфораций и кровотечений у больных с осложненным течением язвенной болезни, включая применение эндоскопических и эндовидеохирургических технологий. Анализ представленной литературы подтверждает актуальность и необходимость выполнения данного научного исследования.

В главе «**Материалы и методы**» представлен дизайн настоящего исследования. Распределение по группам выполнено согласно поставленным задачам. Основные группы (280 больных с перфоративными пилоробульбарными язвами и 782 с язвенными кровотечениями) сравнивались с контрольными, включившими в себя 145 пациентов. В главе подробно описаны использованные лабораторные и инструментальные методы исследования. Анализ проводился с использованием современных методов вариационной статистики.

Третья глава посвящена морфологическому исследованию перфоративных язв. Имеющиеся в литературе работы обычно представляли результаты гистологической структуры инфильтрата вокруг прободного отверстия. Автор впервые поставил цель оценить край перфорации с точки зрения заживления после ушивания перфорации. Помимо стандартного гистологического исследования, выполнены иммуногистохимические для определения клеточного состава и степени пролиферации. Проведено сравнение основной группы с перфорациями и язвами, осложненными пенетрацией и кровотечением. В итоге выявлено, что в основной группе в

отличие от сравниваемой край язвы с четким ровным контуром, грануляционная ткань в подавляющем большинстве случаев отсутствовала, некроз либо не выявляется, либо выражен незначительно. Интересным стало обнаружение в крае за незначительным некрозом неизмененных слоев стенки желудка и двенадцатиперстной кишки. Индекс пролиферации, вычисленный по индексу Ki67, был на высоком уровне, около 45%, и имел равномерное распределение по всей стенке. Сосудистые реакции представлены минимальными изменениями в виде незначительного отека и полнокровия сосудов. В итоге, выявленная морфологическая картина показала возможность надежного, благоприятного заживления перфорации после ушивания без грубого рубцевания, что имеет значение для дальнейшего течения заболевания.

В четвертой главе описаны результаты проведенных биохимических исследований, которые преследовали цель получить дополнительные данные о патогенезе перитонита при перфорации гастродуоденальных язв. Если микробиологических исследований проведено достаточно много, то работ по изучению факторов влияния на прогрессирование перитонита, выделяющихся из перфоративного отверстия кислоты и ферментов, практически нет. В результате измерений кислотности в разные часы после начала заболевания, а также определения протеолитической активности выпота показано, что соляная кислота нейтрализуется практически мгновенно и во всех пробах зафиксирован слабощелочной или нейтральный pH. При этом обнаружена более продолжительная активность ферментов трипсинового ряда, которые находятся в благоприятных условиях при такой кислотности. Естественно, что к этому процессу подключаются антиферментные системы, в основе которых находятся α_2 -макрोगлобулины. Кислота и трипсины вызывают воспаление брюшины, которое компенсируется до момента истощения защитных механизмов. Сроки наступления этого момента индивидуальны. Полученные результаты позволили автору предложить принцип санации брюшной полости наиболее щадящими методами и средствами, к которым относится лапароскопический с использованием теплого физиологического раствора.

Пятая глава посвящена изучению непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с прободными пилоробульбарными язвами. Больным основной группы выполнено лапароскопическое ушивание перфорации однорядным швом и санация брюшной полости с учетом принципов, основанных на проведенных морфологических и биохимических исследований выпота из брюшной полости. В качестве контрольной выбраны пациенты после традиционной операции такого же объема, но двухрядным швом. Число несостоятельности шва не отличалось в сравниваемых группах, однако, непосредственные результаты отчетливо демонстрируют преимущества лапароскопических вмешательств. Отдаленные результаты, основанные на анкетировании по системе Visick и эндоскопических исследованиях, показали меньшее количество эрозивно-язвенных поражений и большее число хороших и отличных результатов по Visick после лапароскопического ушивания прецизионным однорядным швом. Причиной улучшения результатов лечения является минимальная рубцовая деформация зоны ушивания после использования такого шва, что не приводит к серьезным моторно-эвакуаторным и секреторным нарушениям в работе двенадцатиперстной кишки и пилорического отдела желудка. Полученные данные вносят свой вклад в популяризацию лапароскопических операций, которые по настоящее время применяются достаточно редко.

В шестой главе проведен анализ и поиск, направленный на улучшение результатов применения эндоскопической технологии в лечении пациентов с язвенными кровотечениями. Актуальность этого вопроса не вызывает сомнения в связи с общими по стране неудовлетворительными результатами применения эндоскопии с целью достижения стойкого гемостаза. На основании сравнения двух периодов работы эндоскопического отделения убедительно показано снижение количества рецидивов кровотечения и вынужденных хирургических вмешательств после реорганизации отделения, улучшения материально-технического оснащения, применения тактики двухкомпонентного гемостаза. Внедренные организационно-технические принципы и работа в тесной

координации с отделением ОРИТ привела к повышению эффективности эндоскопических операций до 96%.

Седьмая глава, в которой описаны исследования по выявлению экспрессии рецепторов мелатонина, вносит вклад в решение важного вопроса по снижению числа больных с гастродуоденальными язвами, осложненными прободением или кровотечением. Многими эпидемиологическими данными подтверждается, что число осложненных форм язвенной болезни не уменьшается, а имеет тенденцию к увеличению. Автором совместно с НИИ «Особо чистых биопрепаратов» и «Институтом экспериментальной медицины» разработана методика определения количества активных MT1 и MT2 рецепторов мелатонина на слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (получен патент на изобретение). Проведенное исследование показало статистически значимое различие по числу MT2 рецепторов, через которые мелатонин активизирует протективные механизмы. В итоге проведенного статистического анализа определено, что повышение соотношения MT1/MT2 выше 1,7 является фактором для выявления пациентов язвенной болезнью, у которых возможно прогнозирование развития кровотечения или перфорации.

Восьмая глава посвящена психологическим исследованиям и сопоставлению их с отдаленными результатами лечения больных с осложненным течением язвенной болезни. В условиях доказанной важности противоязвенной терапии выявление пациентов с низкой комплаентностью и психической дезадаптацией оказывает существенное влияние на течение послеоперационного периода в отдаленные сроки. Проведенные исследования показали, что пациенты, имеющие низкий уровень комплаентности и различную степень психической дезадаптации, оказались в группе с плохими отдаленными результатами по шкале Visick. В связи с этим автор убедительно показывает необходимость проведения простых психологических тестов в послеоперационном периоде и при выявлении неблагоприятных психотипов рекомендует проводить персонализированную терапию с учетом рекомендаций

психолога, а крайнем случае ставить вопрос о выполнении радикальных хирургических вмешательств.

В разделе **«Заключение»** автор подводит итоги проведенных исследований.

Выводы и практические рекомендации вытекают из данных, полученных в результате исследования, соответствуют цели и задачам исследования. Публикации и автореферат полностью отражают основные положения диссертации. Таким образом, диссертационное исследование Османова З.Х. следует признать завершенным.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научных заседаниях и конференциях различного уровня. Материалы диссертационного исследования в полной мере отражены в периодической печати. По теме диссертационного исследования опубликовано 27 печатных работ, среди которых 16 в рецензируемых ВАК изданиях, 10 - за последние 10 лет. Получен патент на изобретение.

Результаты диссертационного 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 студентов, аспирантов и ординаторов на кафедре хирургии общей с клиникой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

В дальнейшем предложенные автором диссертации диагностические методы, а также хирургическая тактика лечения больных язвенной болезнью, осложненной перфорацией и кровотечением с последующим проведением психологического тестирования с целью оценки степени комплаентности пациентов, могут быть рекомендованы к внедрению в отделениях

хирургического профиля учреждений здравоохранения различного уровня, в учебном процессе студентов, аспирантов, ординаторов.

Замечаний принципиального характера по представленной работе нет. Обнаруженные в ходе рецензирования немногочисленные орфографические и стилистические неточности не снижают общую положительную оценку исследования. В виде научной дискуссии хочется получить ответы, на вопросы, возникшие при рецензировании исследования.

1. Почему для выявления групп риска развития кровотечения или перфорации вами выбран метод определения рецепторов мелатонина?

2. После лапароскопических операций получены хорошие результаты санации брюшной полости без прогрессирования перитонита. Какие технические приемы применялись вами для выполнения адекватной санации брюшной полости у пациентов с перфоративными язвами?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Османова Зейнура Худдусовича на тему: «Патогенетическое обоснование путей улучшения результатов хирургического лечения и методов профилактики пилоробульбарных язв, осложненных перфорацией и кровотечением», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9 – хирургия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы - улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения больных язвенной болезнью, осложненной перфорацией и кровотечением. Представленная диссертация имеет важное научное и практическое значение для хирургии.

По актуальности, объему проведенного исследования, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года с изменениями и дополнениями, внесенными постановлением Правительства

Российской Федерации № 1539 от 11.09.2021 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9 Хирургия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой факультетской хирургии имени И.И. Грекова,
декан хирургического факультета Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный
государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., профессор

Земляной Вячеслав Петрович

11.05.2023г

Адрес учреждения: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Тел.: +7 (812) 303-50-00; Email: rectorat@szgmu.ru

Тел.: +7 (921) 931-51-48; Email: zempl.spb@mail.ru

Подпись заведующего кафедрой факультетской хирургии имени И.И. Грекова,
декана хирургического факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный
государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских
наук, профессора Земляного В.П. ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Минздрава России

Д.м.н. доцент



Е.А. Трофимов

«11» 05 2023 г.