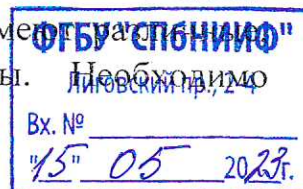


## ОТЗЫВ

Официального оппонента, член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой хирургии с курсом эндоскопии ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Тимербулатова Виля Мамиловича на диссертацию 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.

### Актуальность темы диссертации

Актуальность темы, выбранной диссертантом, определяется сохраняющимся высоким числом осложнений гастродуоденальных язв, что является отдельным направлением современной хирургической гастроэнтерологии. Проводимая современная противоязвенная терапия привела к уменьшению количества рецидива ГДЯ, но число перфораций и кровотечений не уменьшается, а по некоторым данным увеличивается. Кроме того актуальность темы подтверждается тем, что подавляющее большинство больных с угрожающими жизни осложнениями в виде перфорации или язвенного кровотечения являются лицами трудоспособного возраста. Для снижения количества осложнений современным и актуальным направлением признается выявление групп риска развития перфорации или кровотечения. Раннее выявление таких пациентов с проведением превентивной персонализированной терапии должно привести к снижению числа осложнений. Средние показатели результатов лечения больных с кровотечениями и перфорациями далеки от желаемых. Внутригоспитальная летальность при этих осложнениях, к сожалению, растет последние 10 лет. При этом в отдельных учреждениях достигнуты хорошие показатели непосредственных результатов лечения при использовании современных эндовидеохирургических технологий. Значимые различия полученных показателей требуют внимания и дополнительного изучения, что, в частности, должно повысить количество лапароскопических операций при перфорации ГДЯ и повысить процент использования этой методики выше 11%. Отдаленные результаты лечения также имеют иногда диаметрально противоположные, результаты.



признать актуальным поиск причин, очевидно кроющихся в периоперационной тактике ведении этих пациентов и эффективности применения современных эндовидеохирургических технологий. Вопросам послеоперационного ведения этой, достаточно гетерогенной, группы больных с учетом их психологического статуса и комплаентности в литературе уделено крайне мало внимания. При этом назначение персонализированной терапии, учитывающей психологические аспекты, является перспективным с точки зрения улучшения отдаленных результатов лечения. Таким образом, задача по улучшению результатов лечения больных с перфорациями и язвенными кровотечениями является многогранной и должна захватывать все этапы оказания помощи. Только дополнительное, детальное изучение факторов патогенеза и клинических показателей может привести к решению сложной задачи, имеющую актуальность в современной неотложной хирургии. В связи с этим диссертационное исследование Османова З.Х. является актуальным и востребованным в современной хирургической гастроэнтерологии.

### **Научная новизна**

Диссертантом на большом клиническом материале, включающем 1207 пациентов, проведен анализ периоперационного ведения больных с язвенными кровотечениями и перфорациями. Исследование включило в себя современные гистологические, иммуногистохимические, биохимические и психологические исследования с клиническим анализом непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Автором впервые разработана и применена в клинической практике методика выявления групп риска развития кровотечения или перфорации на основе изучения экспрессии МТ1 и МТ2 рецепторов мелатонина на слизистой периульцерозной зоны в пилорическом отделе желудка и двенадцатиперстной кишки. По использованной методике получен патент.

Проведенные гистологические и иммуногистохимические исследования краев перфоративных язв, подтвержденные клиническими результатами показали значимость выбора шва при ушивании прободного отверстия. От него зависят как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения.

Полученные в результате биохимических исследований дополнительные данные о патогенезе перитонита при перфорации гастродуоденальных язв доказали значимое влияние трипсина как ведущего фактора агрессии, а  $\alpha$ 2-макроглобулинов как основных белков,

участвующих в нейтрализации трипсина и его аналогов. Раскрыты дополнительные детали патогенеза перитонита и выявлены факторы агрессии и компенсации, от соотношения которых зависит дальнейшее течение перитонита. На основании проведенных исследований и анализа клинических результатов обосновано применение щадящих методов санации брюшной полости, с преимуществами, полученными при использовании теплого изотонического раствора хлорида натрия и лапароскопической техники.

Обоснована необходимость проведения психологического тестирования пациентов с осложнениями ГДЯ с выявлением уровня комплаентности, как одного из актуальных современных направлений, которому уделяется незаслуженно мало внимания.

### **Степень достоверности и обоснованности выводов и практических рекомендаций**

Диссертационная работа основана на изучении 1207 пациентов с язвенными кровотечениями и перфорациями, которые разделены на группы согласно поставленным задачам и четко сформулированной цели. Используемые методы отвечают современным стандартам и полностью соответствуют поставленной цели и задачам. Представленные научные положения, выводы и практические рекомендации имеют большую доказательную базу. Статистический анализ проведен на самом высоком уровне с использованием современных компьютерных и математических программ. Все материалы иллюстрированы понятными таблицами и рисунками, логично вытекающими из полученных результатов исследования. Структура диссертации традиционная, в которой имеются главы с промежуточными заключениями, которые закономерно обосновывают актуальность и основные выводы исследования. Практические рекомендации полностью отражают результаты проведенного диссертационного исследования. Результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на многочисленных конференциях, конгрессах и научных семинарах.

### **Научно-практическая значимость результатов исследования**

Предлагаемый Османовым З.Х. лечебно-профилактический подход в лечении пациентов с язвенными кровотечениями или перфорацией включает в себя выявление групп риска развития осложнений, ряд интраоперационных мероприятий и психологические исследования в послеоперационном периоде. Методика определения экспрессии МТ1 и

MT2 рецепторов, прошедшая клиническую апробацию может использоваться на практике и стать основой для назначения превентивной персонализированной терапии у этой категории больных. В результате проведенной работы расширены представления о патогенезе перитонита, развивающегося при перфорации гастродуоденальных язв, которые влияют на выбор метода санации брюшной полости и улучшают непосредственные результаты операций. Выявлены важные гистологические и иммуногистохимические изменения в крае прободной язвы, влияющие на выбор шва, что в свою очередь определяет результаты отдаленного послеоперационного периода. В работе показана важность и эффективность материально-технического обеспеченного отделений эндоскопии, использования современных методов гемостаза согласно современным стандартам и скоординированной работе с отделениями ОРИТ. Пациентам с низким уровнем комплаентности, выявленным в послеоперационном периоде необходима индивидуальный подбор лекарственной терапии с учетом рекомендаций клинического психолога и персонализированная тактика с обсуждением необходимости выполнения плановых кислоторедуцирующих операций.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация построена в классическом стиле, изложена на 283 страницах, состоит из введения, 8 глав, заключения, практических рекомендаций, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы исследования и списка использованной литературы, который включает в себя 152 отечественных и 361 зарубежный источник. Результаты исследования иллюстрированы 24 таблицами и 34 рисунками.

Во введении автор в полной мере раскрыл актуальность исследования, представил цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Определены положения, выносимые на защиту.

В **первой главе**, где представлен обзор литературы, на основе анализа современной литературы полностью отражены проблемы и противоречия по лечению пациентов гастродуоденальными язвами, осложненными кровотечением или перфорацией. Показана важность и актуальность раннего выявления групп риска развития осложнений, без чего невозможно представить снижение числа таких больных. Выявлены нерешенные вопросы в лечении больных с кровотечением и перфорацией, в частности применения современных эндовидеохирургических технологий с оценкой их эффективности.

Подтверждена сохраняющаяся актуальность изучения патогенеза перитонита при перфорации язв, гистологических исследований краев прободного отверстия и клинического анализа для увеличения числа операций, проводимых лапароскопическим методом. Показано влияние незаслуженно забытой психогенной теории на развитие осложнений и необходимость изучения психологического статуса пациентов. Определены малоизученные, спорные вопросы в лечении пациентов с перфоративными язвами и язвенными кровотечениями, что предопределило важность и необходимость проведения данного диссертационного исследования.

Во **второй главе**, материалах и методах, дано описание 1207 обследованных пациентов. 280 из них – это пациенты с перфоративными пилоробульбарными язвами, а остальные с язвенными кровотечениями. Все исследуемые пациенты разделены по группам, согласно поставленным задачам. Созданы контрольные подгруппы, в которые включено 145 пациентов, необходимые для сравнения полученных результатов и их статистической обработки. В главе подробно описаны использованные современные лабораторные и инструментальные исследования пациентов, а именно гистологические, иммуногистохимические, биохимические и психологические методы. Работа проводилась по всем этапам оказания помощи, включила в себя изучение отдельных показателей предоперационного периода, данных интра- и послеоперационного этапов. Использован ретроспективный анализ полученных результатов с применением современных статистических программ.

В **главе 3** представлены результаты гистологического и иммуногистохимического исследования краев осложненных язв. Изучено 25 блоков после резекции желудка по поводу перфоративной пилоробульбарной язвы, которые включены в основную группу, а 23 блока после резекции желудка по поводу кровотечения или пенетрации вошли в группу сравнения. Для определения в краях перфорации уровня пролиферации и клеточного состава выполнены иммуногистохимические реакции с антителами Ki67, CD68, CD138, CD4. Основная цель исследования выявление факторов, способствующих или препятствующих заживлению перфоративной язвы после ушивания. В результате выявлены отличия краев язв, осложненных перфорацией по сравнению с пенетрирующими и кровоточащими язвами. Полученные дополнительные гистологические и иммуногистохимические данные показали, что в отличие от кровоточащих или пенетрирующих язв, в крае перфорации отсутствует или выявляется незначительный участок некроза и практически неизменную ткань сразу за ним, имеется высокая

пролиферативная активность. Учитывая поставленную цель, а именно выявление факторов влияющих на заживление перфоративной язвы, обнаруженные изменения в краях прободного отверстия действительно способствуют заживлению без чрезмерного формирования рубцовой ткани при ушивании прецизионным однорядным швом. Выраженность рубца после ушивания несомненно влияет на функцию пилоробульбарной зоны и на отдаленные результаты лечения.

В 4 главе показаны результаты биохимических исследований перитонеального выпота у пациентов с прободными язвами. Выполнены измерения кислотности и пробы для выявления протеолитической активности содержимого брюшной полости в разные сроки от начала заболевания. Результаты убедительно доказывают, что повреждающее действие кислоты кратковременно, а присутствие на протяжении длительного времени в выпоте ферментов трипсинового ряда необходимо воспринимать их как основной повреждающий фактор в патогенезе перитонита. Кроме того доказано, что при попадании микроорганизмов в брюшную полость пациентов с перфоративными язвами нет препятствий для их размножения. Исходя из полученных результатов, логично вытекают выводы, что санация должна выполняться максимально щадящими методами и средствами, а ключевым моментом в прогрессировании перитонита является декомпенсация компенсаторных механизмов и следующее за этим массивное инфицирование в результате пареза и транслокации кишечной микрофлоры в просвет брюшной полости.

В главе 5 проведена оценка клинических результатов лечения пациентов с перфоративными пилоробульбарными язвами и сравнение непосредственных и отдаленных результатов лапароскопических вмешательств с традиционными. Очередной раз доказаны явные преимущества лапароскопических операций с лучшими показателями послеоперационного периода. При этом полученные результаты обоснованы и объяснены выполненными биохимическими, гистологическими и иммуногистохимическими исследованиями. Глубокий анализ с сопоставлением результатов с выполненными исследованиями вносит вклад в доказательства безопасности, эффективности и популяризацию лапароскопических вмешательств у пациентов с перфоративными язвами, что должно привести к увеличению числа таких операций и повысить средний процент выше 11%. Отдельное внимание уделено необходимости использования однорядного прецизионного шва для улучшения отдаленных результатов лечения, что подтверждено эндоскопическими исследованиями и тестированиями по шкале Visick.

**Шестая глава** посвящена анализу лечения пациентов с язвенными кровотечениями с поиском путей улучшения результатов лечения этой сложной категории пациентов. Проведено исследование влияния оснащения и организации работы эндоскопических отделений, их взаимодействия с отделением реанимации и интенсивной терапии, применения двухкомпонентной схемы эндоскопического гемостаза. В результате сравнения работы двух периодов работы получено улучшение показателей с снижением числа рецидивов кровотечения и хирургических вмешательств. При использовании предложенных принципов оказания помощи эффективность эндоскопического гемостаза достигла 96%.

Учитывая не снижающийся процент осложнений гастродуоденальных язв, **седьмая глава** посвящена актуальному вопросу современной хирургической гастроэнтерологии, а именно выявлению групп риска развития осложнений. Для этого автором совместно с профильными кафедрами и учреждениями разработана методика определения экспрессии рецепторов мелатонина 1 и 2 типа и применена в клинической практике. Обследование основных и контрольных групп показало статистически достоверную разницу в количестве активных рецепторов с ощутимым снижением числа МТ2 рецепторов у пациентов с перфорацией и кровотечением в анамнезе, что может быть использовано для раннего выявления групп, у которых возможно развитие данных осложнений. Прогностические возможности этой методики в выявлении групп риска кровотечений представлены в предыдущей главе. По разработанной методике получен патент на изобретение.

В **главе 8** продолжен поиск путей улучшения результатов лечения пациентов с осложнениями в отдаленном послеоперационном периоде. Для этого автор обратился к психологической теории ульцерогенеза. Проведены психологические тестирования с целью определения уровня комплаентности и отношения к болезни пациентов после перфорации гастродуоденальных язв. Учитывая эффективность современной лекарственной терапии язвенной болезни, важность регулярного и полноценного приема препаратов имеет значение в дальнейшем течении заболевания. Проведенные исследования показали статистически достоверную связь уровня комплаентности и отдаленных результатов лечения. Автор доказал важность проведения психологических исследований. Из этого логично вытекает необходимость выбора персонализированной терапии с учетом заключения клинического психолога.

В конце диссертации представлено заключение, в котором автор подвел итоги проделанной научной работы, а также представил перспективы дальнейшей разработки темы лечения пациентов с гастродуоденальными язвами, осложненными перфорацией или кровотечением.

На основании выполненной работы автор сформулировал 6 выводов и 6 практических рекомендаций, которые полностью соответствуют цели, поставленным задачам диссертационного исследования и положениям, выносимым на защиту.

Материалы диссертации и полученные результаты в полной мере отражены в 27 печатных работах, из них 16 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. По теме диссертации автором получен один патент на изобретение. Основные результаты доложены и обсуждены на различных научных конференциях.

Следует особо отметить наличие биохимических, иммунологических, гистологических и психологических исследований, проведенных совместно с специализированными учреждениями и кафедрами, направленных на глубокое изучение патогенеза изучаемых осложнений гастродуоденальных язв.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. Имеющиеся стилистические неточности и немногочисленные орфографические ошибки не имеют принципиального значения и не уменьшают значимость исследования.

Таким образом, рецензируемая работа – актуальное и социально значимое исследование, обладающее научной новизной и имеющее важное научно-практическое значение для развития хирургии осложненных гастродуоденальных язв в России.

В ходе рецензирования диссертационной работы Османова З.Х. возникли следующие вопросы для дискуссии:

1. Были ли различия результатов применения однорядного шва при локализации язвы в пилорическом отделе желудка и двенадцатиперстной кишке?

2. Какова зависимость отдаленных результатов лечения пациентов с прободными язвами от комплаенса?

Несмотря на возникшие замечания и вопросы, работа заслуживает положительной оценки и позволяет сделать следующее заключение.


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

По актуальности решаемых проблем, объёму и глубине выполненных исследований, 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).

**Официальный оппонент:**

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсом эндоскопии ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации  
“04” 05 2023 г.  В.М. Тимербулатов.  
450008, Приволжский федеральный округ,  
Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.  
Телефон:(347)2721160;  
e-mail: rectorat@bashgmu.ru

Подпись кафедрой хирургии с курсом эндоскопии ИДПО  
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России  
член-корреспондента РАН  
профессора В.М. Тимербулатова  
ЗАВЕРЯЮ

“04” 05 2023

