

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертацию Плахотникова Ивана Александровича на тему «Патогенетические механизмы формирования осложненных и резистентных форм язвенного колита и методы их коррекции», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология**

### **Актуальность темы исследования**

Тема диссертационного исследования Плахотникова И.А. является актуальной для современной патологической физиологии, поскольку в ней рассматриваются ранее не известные патогенетические механизмы формирования и хронизации осложненных и резистентных форм язвенного колита (ЯК).

Сегодня ЯК является доминирующим заболеванием в развитых странах мира среди хронических неопухолевых заболеваний толстого кишечника.

По мнению авторитетных исследователей, на долю осложненных и резистентных форм ЯК приходится от 10 до 25%. Несмотря на активное использование в широкой клинической практике системных и топических глюкокортикоидных гормонов, производных 5 аминосаллициловой кислоты, ингибиторов фактора некроза опухоли, селективных и неселективных иммунодепрессантов и существенное повышение, в этой связи, роли медикаментозного лечения как основного метода лечения, проблема формирования осложненных и резистентных форм заболевания остается актуальной. Это связано с множеством как с эндогенных, так и экзогенных факторов. Механизмы формирования осложненных и резистивных форм ЯК во многом остаются мало изученными.

Несмотря на принятую в последние годы терапевтическую стратегию, заключающуюся в одновременном применении комплекса базисных классов лекарственных средств, частота резистентных вариантов, к сожалению, не имеет тенденции к снижению.

Мало изученными, а потому мало используемыми являются локальные и адьювантные способы лечения.

Диссертационное исследование Плахотникова И.А. посвящено изучению механизмов формирования осложненных и резистентных форм ЯК и поиску лекарственных и нелекарственных средств, позволяющих их преодолеть. На основании изучения патогенетических построений при осложненном и резистентном ЯК, автор предложил и доказал целесообразность и эффективность применения у такой категории больных интракишечных импрегнаций озона, так и сеансов интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ).

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Плахотниковым И.А. сформулирована цель исследования. Она заключается в выяснении частоты, механизмов и причин, особенностей клинических проявлений, сравнительном анализе эффективности вариантов лечебной тактики и оценке отдаленного прогноза и качества жизни больных осложненными и резистентными формами ЯК.

Для достижения цели исследования поставлены конкретные задачи, для решения которых диссертантом использован комплексный набор лабораторных, инструментальных, морфологических, социологических, статистических и других методов исследований.

Научные положения, изложенные в диссертационном исследовании, являются полностью обоснованными, поскольку базируются на материалах разностороннего исследования комплекса патогенетических механизмов у больных осложнёнными и резистентными формами ЯК. Соискателем разработаны критерии включения больных в исследование.

Важным моментом является то, что рандомизация в группы наблюдения проведена на основании показателей секреторного муцина 5-го типа (mUC 5 AC).

В зависимости от уровня mUC 5 AC пациенты были распределены в группу (1-я группа) опухолевой трансформации (с высоким уровнем mUC 5 AC) и общехирургическую группу (2-я группа) (с нормальным уровнем mUC 5 AC). Этим больным выполняли комплекс лечебных мероприятий, предусмотренных современными рекомендациями в рамках хирургических вмешательств. Остальные пациенты с низким уровнем mUC 5 AC методом случайной выборки распределены в 3 однотипные группы больных, различающиеся по методам терапевтического лечения. Пациентам 3-ей группы проводили только комбинированное медикаментозное лечение с включением системных/топических кортикостероидов, препаратов 5 аминосаллициловой кислоты и/или иммунодепрессантов, и/или ингибитора фактора некроза опухоли альфа с учетом анамнестической резистентности. Пациентам 4-ой группы проводили аналогичное медикаментозное лечение, но с внутрикшечным введением озонкислородной смеси, которую импрегнировали ректально ежедневно в течение 20 дней. Больным 5-ой группы назначали такую же базисную медикаментозную терапию, но в сочетании с озонотерапией и ИНБГТ.

Группы больных были статистически однородными по возрасту. Группы больных статистически не различались и от группы здоровых лиц (контроля).

Глава 1 («Обзор литературы») в диссертационной работе изложена грамотным научным языком, построена логично и последовательно. В ней представлены актуальные и важные данные, как об известных, так и малоизученных патогенетических механизмах формирования ЯК, в том числе в контексте системного аутоиммунного процесса, хирургической и медикаментозной лечебной тактики, вспомогательных локальных (адьювантных) методах лечения, взаимосвязи колита и рака. Особое место в обзоре литературы отведено проблеме формирования резистентности, в том числе медикаментозной. Важным моментом является предоставление информации и секреторных муцинах, и их диагностической роли в раннем выявлении злокачественных заболеваний пищеварительной системы, в том числе и у больных ЯК. Обзор литературы компактный и конкретный, изложен в концентрированной форме. Изложение материала выполнено простым и понятным языком, удобно читается.

Во втором разделе представлена характеристика обследованных больных, критериев включения/исключения, рандомизации в группы наблюдения, описаны критерии постановки диагноза (клинические, эндоскопические, морфологические). Подробно описаны этапы исследования, их цели и лечение, которое получала каждая из групп наблюдения. Представлена подробная характеристика базисной патогенетической терапии с указаниями дозировок лекарственных средств, кратности их приема/введения и длительности. А также представлена подробная и развернутая характеристика методов исследования и лечения с указанием лечебно-диагностической аппаратуры. Диагностические и лечебные методы в полной мере соответствуют поставленным задачам исследования. Также следует отметить применение автором высокоинформативных методов морфофункционального исследования толстого кишечника. В этом же подразделе представлены критерии анализа эффективности

лечения, оценивания качества жизни и статистические методы (параметрические и непараметрические).

Глава 3 посвящена морфологическим нарушениям и предикторам формирования осложненных и резистентных форм колита. В ней отображены морфологические изменения толстого кишечника у больных осложненными и резистентными формами ЯК. Использование иммуногистохимических методик с моноклональными антителами, позволило детализировать морфологию клеточного состава (CD3, CD20, CD68). Автором продемонстрированы не только морфологические признаки острого или хронического воспаления, но и показана эволюция морфологических изменений колита.

Диссертант заключает, что морфологическое исследование материала эндоскопических биопсий позволяет получить большой объем информации, касающейся характера изменений (диагноза), иногда и отдельных особенностей патогенеза, например преобладания иммунных механизмов или неспецифической резистентности, а также оценки остроты и тяжести заболевания, его хроничности и тенденции к заживлению, особенно при применении дополнительных современных методов морфологического исследования, в частности иммуногистохимических.

Глава 4 является самой большой и посвящена некоторым базовым механизмам формирования осложненных и резистентных форм язвенного колита.

В данной главе изучена патогенетическая роль системного и локального воспаления. Важность данного материала заключается в том, что при ЯК как не при какой иной патологии прослеживается тесное взаимодействие между системными и локальными воспалительными процессами, и реакциями измененного, атипичного, извращенного иммунного ответа. Показано, что локальная, как и системная, воспалительная реакция во многом связана с участием бактериальной флоры толстого кишечника. В этом подразделе автор приводит комплекс лабораторных показателей, отображающих воспаление (относительное и абсолютное содержание лейкоцитов в периферической крови, С реактивный протеин, интерлейкины) в группах больных на этапах лечения и у здоровых.

Представлена патогенетическая роль микробного дисбаланса толстого кишечника в формировании осложненных и резистентных форм заболевания. Вначале подраздела автор представил изменение содержания кишечной флоры у больных ЯК, соискателем описаны механизмы и потенциальные причины, приводящие к возникновению/усилению физиологического баланса разных представителей микроорганизмов. Автором продемонстрировано, что у пациентов осложненным и резистентным ЯК формируется сложный механизм взаимоотношения системного/локального воспаления с культивированием разных типов микроорганизмов толстого кишечника. Показано, что наиболее тяжелых нарушения видоизменение физиологической микробной флоры в сторону атипичной (патологической) происходит в хирургических группах больных, что по мнению автора, обусловлено не только тяжестью основного заболевания (в данном случае язвенно-некротического и/или его сочетание с опухолевой трансформацией), но и массой экзогенных факторов (наркоз, медикаментозная подготовка, ведение послеоперационного периода и пр.). Диссертантом показано, что выбор оптимального терапевтического режима позволяет довольно активно частично восстановить утраченный баланс микробной флоры.

Соискатель рассматривает проблему осложненных и резистентных форм колита сквозь призму системного аутоиммунного заболевания. Автором изучен комплекс фагоцитарных и иммунологических показателей и маркеров аутоиммунизации. В этом

подразделе автор оценил не только динамику данных показателей в процессе наблюдения за пациентами, но и проследить за клиническими проявлениями аутоиммунизация. Продемонстрированы кишечные и внекишечные варианты течения заболевания. Раскрыта их патофизиологическая роль в процессах формирования осложненных и резистентных форм колита.

Плахотников И.А. представил результаты изучения сосудистых факторов в формировании/прогрессировании осложненных и резистентных форм колита. Для этого соискатель оценил в динамике наблюдения маркеры сосудистого повреждения и защиты. Соискателем показано, что у больных осложненным и резистентным ЯК формируется выраженный дисбаланс вазодилаторной и вазоконстрикторной систем, что в несравненно большей степени касается больных в стадии малигнизации кишечного язвенно-некротического процесса и пациентов, подвергнутых хирургическому лечению. Преобладание маркеров повреждения сосудистой ткани и критический дисбаланс вазодилаторы/вазоконстрикторы обусловлен, высокой степенью активности локального кишечного язвенно-гнойно-некротического и системного аутоиммунного воспалительного процесса, малигнизацией, большой хирургической травмой, особенностями течения послеоперационного периода и наличием, и тяжестью осложнений. Постепенное и малоактивное восстановление баланса вазоконстрикторы/вазодилаторы на протяжении годичного периода наблюдения было в «хирургических» (1-я и 2-я) группах больных. Традиционное противовоспалительное лечение в 3-ей группе способствовало частичному восстановлению балансу вазоконстрикторы/вазодилаторы. Максимальный вазопротективный эффект был достигнут у представителей 5-ой группы, что обусловлено специфическим которые помимо стандартного противовоспалительного лечения получали озонотерапию и гипокситерапию на реабилитационном этапе лечения. Использование озонотерапии и гипокситерапии у больных резистентным ЯК патогенетически обоснованно и позволяет осуществлять вторичную профилактику сосудистого повреждения.

Автор раскрыл патогенетическую роль вязкостных, коагуляционных и агрегационных нарушений в процессе формирования осложненных и резистентных форм ЯК. Из данных представленных автором следует, что у больных резистентным ЯК развиваются сложные, и порой, разнонаправленные изменения характеризующиеся с одной стороны явлениям синдрома гипервязкости, гиперкоагуляции, гиперагрегации-гиперадгезии и тромбофилии, а, с другой, признаками аутоиммунной тромбоцитопении. Наивысший риск тромботических явлений (как общих, так и локальных, внутрикишечных) проявляется у пациентов с опухолей трансформацией ЯК и, несколько меньше, у лиц, подвергшихся хирургическому лечению (2-я группа). Частичная или полная реверсия установленных нарушений наблюдалась в группах больных с комбинированным терапевтическим лечением.

Плахотниковым И.А. показано, что у больных осложненными и резистентным формами ЯК имеет место дефицит фолиевой кислоты и витамина В12, которые являются одной из главных причин формирования анемического синдрома. Степень снижения субстанций находится в прямой зависимости от тяжести течения язвенно-некротического процесса.

Особый интерес представляет часть исследования, посвященная динамическому изменению маркера регенерации, поскольку вопросы регенерации являются главенствующей как у больных с опухолевой прогрессией заболевания и подвергшихся оперативному лечению, так и у пациентов неонкологической группы, которые были оперированы по поводу разнообразных осложнений колита. В меньшей степени, но и

лиц, подвергшихся только медикаментозному лечению, состояние регенераторных процессов является важным, поскольку именно при ЯК, как не при каком другом заболевании со сложным патогенезом развития, преобладание процессов альтерации над регенеративными, является важным и актуальным моментом.

Отдельно рассмотрена роль метаболических нарушений у больных осложненными и резистентными формами колита, патогенетические механизмы метаболических нарушений. Показано, что включение в комплексную программу озонотерапии и гипокситерапии приводило к активации регрессирования уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов очень низкой плотности, а также инсулинорезистентности и увеличению альфа-холестерина и частоты достижения оптимальных значений липидограммы крови по сравнению с группами 2-4.

Глава 5 посвящена детальному анализу результатов лечения и содержит анализ влияния некоторых факторов на эффективность лечебных мероприятий; причины резистентности (немедикаментозной и медикаментозной). В данном разделе автор освещает вопросы годичной и 5-ти летней выживаемости. В нем представлена эффективность лечения с использованием разных лечебных режимов. Проанализированы причины нежелательных/побочных эффектов.

Отдельно представлен анализ влияния разных методов лечения на параметры качества жизни, а также динамическое изменение уровня сывороточного секреторного муцина 5-го типа с позиции прогноза.

Глава, посвященная анализу и обобщению результатов исследований написана понятным научным языком и представляет собой анализ полученных результатов исследования в сравнении с источниками литературы. Он изложен понятным языком. В нем присутствуют элементы рассуждения и анализа, позволяющие сформулировать выводы, логично вытекающие из анализа и обобщения.

Выводы диссертации Плахотникова И.А. являются логичным завершением изучения вариантов патогенетических построений, обоснованию целесообразности использования в качестве компонента комплексной программы локальной озонотерапии и гипокситерапии, а также доказательству их эффективности и безопасности.

Практические рекомендации убедительные. Они являются квинт эссенцией соответствующих разделов работы и полностью отвечают поставленным задачам исследования.

Список литературных источников емкий. Он содержит основные русскоязычные и иностранные ссылки преимущественно за последние 5-10 лет.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Результаты, изложенные в диссертационном исследовании Плахотникова И.А. являются достоверными, поскольку базируются на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, большом объеме клинического материала, применении методик, адекватных поставленным задачам и современным методам анализа. Положения, изложенные в диссертации, базируются на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, которые согласуются с имеющимися опубликованными данными.

Новизна научных положений базируется на результатах большого анализа источников научной литературы. Плахотниковым И.А. уточнены, обобщены, расширены и систематизированы научные представления о базовых патогенетических механизмах формирования осложненных и резистентных форм у больных ЯК. Автором впервые проведена комплексная оценка общности патогенетических механизмов, участвующих в формировании резистентности. Соискателем впервые

оценены клинико-лабораторные особенности течения осложненного и резистентного колита и проанализировано влияние нескольких режимов лечения на результативность терапии. Плахотниковым И.А. проанализированы медикаментозные и немедикаментозные причины резистентности. Впервые проведен анализ результатов продолжительного наблюдения и эффективности разных лечебных. Диссертантом оценена 5-ти летняя выживаемость и проанализированы причины смерти больных в условиях резистентности у больных ЯК. Впервые обоснована целесообразность и доказана эффективность длительной интракишечной терапии озоном и сеансов гипокситерапии наряду со стандартной базисной терапией у больных ЯК в условиях резистентности. Впервые проведена комплексная оценка динамики клинических, лабораторных и инструментальных показателей на фоне разных режимов лечения. Плахотниковым И.А. продемонстрирована диагностическая и прогностическая ценность секреторного муцина 5 типа.

### **Полнота представления материалов диссертации в опубликованных научных работах и автореферате**

По теме диссертации опубликовано достаточное количество работ, в том числе 18, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Объем диссертации, структура и её оформление соответствуют требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики к работам, представляемым на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

### **Замечания**

В целом диссертационная работа оценивается положительно. В ходе рецензирования возникло принципиальное замечание:

1. В виду того, что исходный (скрининговый) уровень секреторного муцина 5-го типа в диссертации является важной «бифуркационной точкой», на основании которого проводилась рандомизация в группы наблюдения («онкологическую» и «не онкологические»), представляется важным вычленение в отдельный подраздел раздела 1 сведений о муцинодиагностике в ранней диагностике опухолей кишечника.

2. Представляется не целесообразным представление в подразделе 2.2 общеизвестных таблиц с характеристикой тяжести атаки язвенного колита и индекса Мейо (таблицы 2.2 и 2.3), а также тяжести эндоскопической картины по Schroeder (таблица 2.4), поскольку эта информация является в диссертации лишней и затрудняет восприятие собственного материала.

3. В подразделе, посвященном морфометрическим нарушениям клеток крови целесообразно было бы провести корреляционный анализ с сывороточными концентрациями в крови витамина В12, фолиевой кислоты и железа.

4. В подразделе 4.1 на странице 98 содержится описка «Локальная, как и системная, так и локальная воспалительная реакция во многом связана с участием бактериальной флоры толстого кишечника», которую в правильном изложении следует читать как «локальная и системная воспалительная реакция во многом связана с участием бактериальной флоры толстого кишечника».

Указанные замечания не являются принципиальными и ни в коем случае не умоляют высокие заслуги диссертанта в достижении цели исследования.

В порядке обсуждения, хотелось бы получить от диссертанта ответы на следующие **вопросы:**

