

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

Язвенный колит является одним из наиболее частых заболеваний толстого кишечника. Несмотря на продолжительный период изучения патогенеза, многие механизмы его развития, прогрессирования и хронизации остаются недостаточно изученными. Существующая сегодня патогенетическая терапия во многом расширила за последние годы терапевтические возможности заболевания и значительно улучшила прогноз. При этом, хирургические методы лечения скорей рассматриваются с позиции «лечения отчаяния» и используются в случаях развития осложнений или наступления резистентности к существующим медикаментозным методам лечения.

Тема диссертационного исследования Плахотникова И.А. является актуальной для современной патологической физиологии, поскольку она посвящена изучению механизмов формирования резистентности и разработке тактических подходов к ее преодолению.

Степень обоснованности научных положений, выводов
и рекомендаций

Автором четко сформулирована цель исследования. На основании изучения комплекса базовых патогенетических механизмов, предикторов неоплазии, лабораторных методов диагностики и морфологических признаков малигнизации толстой кишки, автору удалось выяснить частоту, изучить механизмы и причины, установить особенности клинических проявлений, проанализировать эффективность вариантов лечебной тактики и оценить отдаленный прогноз и качество жизни у больных осложненными и резистентными формами язвенного колита.

Диссертант поставил 14 целей исследования, каждая из которых предполагала раскрытие одного из механизмов формирования осложненных и резистентных форм колита. Для решения поставленных задач соискателем использован комплексный набор современных исследований, среди которых морфологические, клинические, инструментальные, лабораторные, прогностические, социологические и статистические.

Научные положения, изложенные в диссертационном исследовании, являются полностью обоснованными, поскольку базируются на материалах достаточного морфологического и клинического материала. Из 742 больных язвенным колитом, для дальнейшего проспективного исследования отобрано 174 (23,5%) осложненных и резистентных случаев заболевания. Соискателем сформулированы простые критерии отбора для включения больных в исследование. Ими стали наличие клинических, эндоскопических и морфологических критериев левостороннего или дистального колита, хроническое или рецидивирующее течение заболевания, медикаментозная резистентность к одному или нескольким базисным классам противоязвенного лечения, немедикаментозные причины резистентности, среднетяжелое или тяжелое течение заболевания.

Рандомизация в группы наблюдения проведена на основании показателей секреторного муцина 5-го типа. Всем участникам проекта в процессе эндоскопического исследования толстой кишки выполняли биопсию слизистой оболочки из нескольких мест слизистой (пораженных и визуально непораженных) и при помощи иммуногистохимического исследования определяли титр антител к секреторному муцину 5-го типа. Кроме того, гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином, исследовали их в условиях светооптической микроскопии и изучали пролиферативную активность клеток. Риск малигнизации определяли при 60-100% иммуноокрашивания секреторного муцина 5-го типа и наличии высокого индекса пролиферативной активности в эпителии слизистой оболочки толстой кишки. Таких пациентов относили к категории высокого риска трансформации

колита в рак. У больных с высоким риском малигнизации (1-я группа наблюдения) по результатам иммуногистохимической реакции секреторного муцина 5-го типа и/или наличия гистологических признаков малигнизации / пролиферации в биоптате кишки, выполняли «расширенный» оперативный комплекс, предусмотренный современными рекомендациями по лечению колоректального рака. Второй группе наблюдения с низким риском малигнизации и при наличии показаний, выполняли обычное хирургическое пособие с последующим началом стандартного противоязвенного лечения с учетом предшествующей медикаментозной / немедикаментозной неэффективности. Методом случайной выборки больные с низким риском малигнизации были распределены в три однотипные группы наблюдения. Пациентам 3-ей группы проводили только комбинированное медикаментозное лечение с включением системных / топических кортикостероидов, препаратов 5-аминосалициловой 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 гипокситерапией.

Группы больных были статистически однородными по возрасту.

Обзор литературы изложен научным языком. Данный раздел содержит 6 подразделов. В первом из них изложены вопросы хронизации язвенного колита в рамках формирования резистентности. Второй подраздел содержит информацию о диагностике колита. Третий характеризует основные классы базисного медикаментозного лечения. В 4-м подразделе изложены материалы взаимосвязи и взаимоотношения рака и язвенного колита – актуальной проблемы сегодняшней колопроктологии. Пятый подраздел раскрывает вопросы хирургического лечения. В шестом подразделе подробно описаны механизмы и причины резистентности при язвенном колите.

Раздел 2 («Материал и методы исследования») содержит два подраздела. В подразделе 2.1 изложена подробная характеристика пациентов, критериев включения/исключения, рандомизации в группы наблюдения, описаны критерии постановки диагноза (клинические, эндоскопические, морфологические). Детально описана рандомизация больных в группы наблюдения. В качестве контроля использованы показатели у практически здоровых людей аналогичного пола и возраста. Автором представлены этапы исследования, их цели и назначение. Приведена подробная характеристика базисной патогенетической терапии с указаниями дозировок лекарственных средств, кратности их приема / введения и длительности. В начале подраздела 2.2 представлена подробная и развернутая характеристика методов исследования и лечения с указанием лечебно-диагностической аппаратуры. Все методы исследования современные и адекватны поставленным задачам. Также следует отметить применение автором высокоинформативных методов морфофункционального исследования толстого кишечника. Диссертантом подробно описаны диагностические и лечебные методики, которые применялись в ходе выполнения диссертационного исследования. В этом же подразделе представлены критерии анализа эффективности лечения, оценивания качества жизни и статистические методы.

Раздел 3 посвящен морфологическим нарушениям и предикторам формирования осложненных и резистентных форм колита. В нем дана скрупулёзная характеристика не только макро- и микроскопических нарушений структуры толстого кишечника, но и результаты применения иммуногистохимической методики, позволяющей оценить качественный состав инфильтратов, путем использования моноклональных антител к Т-лимфоцитам (CD3), В-лимфоцитам (CD20), макрофагам (CD68). Данная глава диссертации иллюстрирована красочными и наглядными микроснимками, которые безусловно являются украшением работы.

Раздел 4 – основной раздел, посвященный характеристике и анализу в динамике наблюдения основных механизмов, участвующих в

формировании осложненных и резистентных форм язвенного колита. Он содержит 8 подразделов и посвящен некоторым базовым механизмам формирования осложненных и резистентных форм язвенного колита.

Подраздел 4.1 посвящен изучению патогенетической роли системного и локального воспаления у исследуемой категории больных. Следует отметить, что в данном подразделе использовались самые современные методики, отражающие активность системной и локальной воспалительной реакции. Здесь же приведен анализ степени влияния на маркеры воспаления разных кишечных и экстракишечных факторов.

В подразделе 4.2 описана патогенетическая роль микробного дисбаланса толстого кишечника в формировании осложненных и резистентных форм заболевания. Соискателем обсуждается вопрос взаимосвязи микробиотических нарушений и язвенного колита. Согласно полученным данным, тяжесть кишечного дисбиоза находится в прямой зависимости от тяжести течения колита, его распространенности и наличия опухолевой трансформации.

Подраздел 4.3 посвящен аутоиммунным реакциям у больных осложненными и резистентными формами колита. Здесь диссертант подробно описал не только клиническое значение аутоиммунных реакций с поражением висцеральных органов при язвенном колите, но и представил лабораторные показатели, отражающие аутоиммунную активность.

В следующем подразделе 4.4 соискателем проведена подробная оценка роли «сосудистого повреждения» в формировании осложненных и резистентных форм колита. Для этого автор оценил в динамике наблюдения маркеры сосудистого повреждения и защиты, выяснил степень утраты их физиологического баланса у каждой группы больных, а также установил их изменения при каждом варианте лечения.

В подразделе 4.5 автор раскрыл патогенетическую роль вязкостных, коагуляционных и агрегационных нарушений. Это большой и важный подраздел, демонстрирующий не только состояние коагуляционно-

тромботического механизма формирования резистентности, но и состояние микроциркуляции.

Подраздел 4.6 содержит информацию о морфометрических нарушениях эритроцитов и их роли в формировании осложненных и резистентных форм заболевания. Как логическое продолжение в этом подразделе отражены вопросы фоллатного дисбаланса. Установлено, что потенциальными причинами тяжелого угнетения витаминного баланса являются: онкопролиферативный процесс, токсическое угнетение метаболизма, связанное как с большим объемом хирургического лечения и значительным ухудшением всасывания, так и с последующей базисной противоопухолевой и противоязвенной терапией.

Подраздел 4.7 посвящен динамическому изменению маркера регенерации и его прогностической роли. Автором подведена основа того, что фактор роста фибробластов является маркером активности регенеративных процессов, что является весьма важным моментом при язвенно-некротическом процессе, при котором механизмы деструкции слизистой оболочки толстой кишки преобладают над регенераторными. Подчеркивается, что у больных с неопластической трансформацией, развивается тяжелая депрессия регенерации, частично обусловленная потерей не только большого объема площади толстой кишки, но и последующей химиотерапией, значительно угнетающей клеточную пролиферацию и формирования соединительной ткани.

В подразделе 4.8 рассмотрены патогенетические механизмы метаболических нарушений. Для освещения материала автором использованы липидные и углеводные показатели, а также уровень мочевой кислоты в крови и ее клиренс.

Раздел 5 посвящен детальному анализу результатов лечения и содержит 5 подразделов. Подраздел 5.1 посвящен влиянию отдельных факторов на эффективность лечебных мероприятий. Подраздел 5.2. – анализу причин резистентности (немедикаментозной и медикаментозной). В нем подана очень важная информация с указанием конкретных причин и

механизмов, инициирующих / потенцирующих резистентность. Подраздел 5.3 освещает годовую и 5-ти летнюю выживаемость, а также частоту наступления клинико-эндоскопической ремиссии и суммарной эффективности лечения с использованием разных лечебных режимов. В конце данного подраздела приведена таблица, содержимое которой отражает нежелательные / побочные явления. Подраздел 5.4 содержит информацию о параметрах качества жизни больных и здоровых в динамике наблюдения. Пятый подраздел отражает клиническое и прогностическое значения секреторного муцина 5-го типа.

Раздел, посвященный анализу и обобщению результатов исследований написан понятным научным языком и представляет собой анализ и сопоставление полученных результатов в сравнении с литературными данными.

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

Практические рекомендации конкретные, простые, воспроизводимые в реальной клинической практике.

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

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе Плахотникова И.А., базируется на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов

статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, которые согласуются с имеющимися опубликованными данными. Используются авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Новизна научных положений доказана на основании тщательного анализа русскоязычных, украиноязычных и англоязычных источников научной литературы. Автором впервые уточнены, обобщены, расширены и систематизированы научные представления о базовых патогенетических механизмах формирования осложненных и резистентных форм у больных язвенным колитом. Впервые проведена комплексная оценка общности патогенетических механизмов, участвующих в формировании резистентности у больных осложненным и резистентным язвенным колитом. Автором впервые оценены клинико-лабораторные особенности течения осложненного и резистентного колита и проанализировано влияние нескольких лечебно-реабилитационных режимов на эффективность лечения. Диссертантом впервые проанализированы медикаментозные и немедикаментозные причины резистентности. Впервые проведен анализ результатов продолжительного наблюдения и эффективности разных лечебных подходов (хирургического и терапевтического с разным набором медикаментозных и немедикаментозных компонентов). Впервые оценена выживаемость и проанализированы причины смерти больных в условиях резистентности у больных язвенным колитом. Обоснована целесообразность и доказана эффективность длительной интракишечной терапии озоном и сеансов гипокситерапии наряду со стандартной базисной терапией у больных язвенным колитом в условиях резистентности. Впервые проведена комплексная оценка динамики клинических, лабораторных и инструментальных показателей на фоне разных режимов лечения. Впервые

продемонстрирована диагностическая и прогностическая ценность секреторного муцина 5 типа.

По теме диссертации опубликовано достаточное количество работ, в том числе, 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.

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

Замечания

В целом диссертационная работа оценивается положительно. В ходе рецензирования возникло непринципиальные замечания и пожелания:

1. В диссертации целесообразно было бы указать количество стероидорезистентных пациентов и оценить у них механизмы ее развития.

2. В разделе «Материал и методы» целесообразно было бы более подробно описать методику выполнения иммунофлюоресценции, а не ограничиться размещением фотоматериала с разными типами свечения ANA.

3. В обзоре литературы целесообразно было бы расширить сведения о секреторных муцинах в диагностике опухолевых процессов пищеварительной системы.

4. С нашей точки зрения не целесообразно было бы начинать каждый раздел собственных исследований с краткой литературной справки, поскольку для этой цели служит обзор литературы.

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

1. Каковы причины низкого (по отношению к здоровым и больным других групп) содержания в сыворотке крови общего холестерина и атерогенных липопротеинов у представителей 1-ой группы?

2. Чем обусловлен высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов и других маркеров аутоиммунизации у больных с опухолевой метаплазией?

3. Чем обусловлена тесная прямая корреляция ($r=0,60$) между абсолютным содержанием в крови лейкоцитов и степенью активности колита?

Заключение

Диссертационная работа Плахотникова Ивана Александровича на тему «Патогенетические механизмы формирования осложненных и резистентных форм язвенного колита и методы их коррекции» посвящена актуальной проблеме медицины и является полностью завершенным научным исследованием. По актуальности темы, научной новизне, патогенетической направленности, практическому значению, методическому и методическому уровню работа Плахотникова И.А. соответствует критериям, установленным п. 2.1 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией клеточного
и тканевого культивирования

Института неотложной и восстановительной хирургии

им. В.К. Гусака, г. Донецк, МЗ ДНР

Телефон: +38 (062) 3414400

Почтовый адрес: 283045, г. Донецк, пр. Ленинский, 47

Электронный адрес iurs@zdravdnr.ru

А.Г. Попандопуло

Официальный оппонент д.м.н., профессор Попандопуло А.Г. согласен на автоматизированную обработку персональных данных.

Иванов Иван Александрович
заведующий лабораторией клеточного и тканевого культивирования
Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, МЗ ДНР