

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Полунина Германа Евгеньевича на тему «Рак и предраковые состояния толстой кишки, ассоциированные с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность избранной темы. Неспецифические воспалительные заболевания толстой кишки (НВЗТК), такие как неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК) – актуальная проблема современной медицины, так как на сегодняшний день эти болезни считаются радикально не излечимыми.

Первичная заболеваемость НЯК составляет 1,3-15,1, БК – 0,5-6,3 на 100000 населения. Оба заболевания имеют тенденцию к постоянному росту, особенно в экономически развитых странах. Вопросы хирургического лечения больных с НЯК и БК в настоящее время остаются окончательно не решенными. Если 28,4% страдающих хроническими формами НВЗТК нуждаются в хирургическом лечении, то при тяжелом течении патологического процесса, особенно при острых формах и тотальном поражении, оно показано почти у 60% пациентов.

Существует мнение о необходимости оперативного вмешательства в более ранние сроки от начала заболевания. Хирургическое лечение до развития осложнений приводит к уменьшению числа экстренных операций с 24% до 8% и снижает летальность.

Риск развития рака толстой кишки (РТК) при НЯК и БК в 7-8 раз выше, чем в общей популяции. К сожалению, сведения о результатах лечения РТК ассоциированного с язвенным колитом и болезнью Крона в доступной литературе достаточно скудны. Недостаточно изученными остаются вопросы этиологии, патогенеза НВЗТК и РТК, критерии определения показаний к хирургическому лечению, подготовки пациентов к хирургическому вмешательству и проведение рационального комбинированного лечения.

Диссертация Г.Е.Полунина направлена на решение этих важных вопросов,

что несомненно подчеркивает её актуальность для современной медицины и, в частности, для онкологии и хирургии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. В основу работы положен многолетний труд коллективов кафедр общей хирургии № 1 и онкологии и радиологии ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», по лечению пациентов с РТК, НЯК и БК.

Представленное исследование выполнено на значительном количестве клинического материала, достаточном для обоснования научных положений, выводов и рекомендаций.

В основу исследования включены результаты лечения 1020 больных, из них – 690 с НЯК и 330 с БК за 30 лет.

Для получения научных данных диссертантом использованы современные медицинские технологии и высокоточное оборудование. Проведены общеклинические и лабораторные исследования, рентгенография, мультисрезовая компьютерная томография, ультразвуковые исследования. Соответственно требованиям современной онкологии полученные результаты верифицированы цитологически, гистологически, а также иммуногистохимически и подтверждены статистическими данными.

Для анализа полученных результатов использованы общепринятые методы параметрической и непараметрической статистики, которые избирались соответственно поставленной статистической задаче и характеристикам изучаемых групп. Таким образом, при высоком научном уровне работы представленные заключения, выводы и рекомендации являются логически и статистически обоснованными.

Диссертация изложена грамотным русским языком на 321 странице компьютерного текста и состоит из введения, 11 разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Представленная научная работа иллюстрирована 53 таблицами и 68 рисунками, которые облегчают восприятие и понимание представленного материала.

Во введении, после аналитической оценки современного состояния проблемы обозначены малоизученные аспекты, убедительно обоснована актуальность избранной темы, сформулирована цель работы и поставлено 10 задач, последовательно ведущих к ее достижению.

Обзор литературы, занимающий 40 страниц, достаточно полно отображает современное состояние проблемы. Дан подробный анализ уже изученных и опубликованных в мировой литературе данных о распространённости, этиологии и патогенезе НВЗТК, клиническом течении, развитии рака и предраковых состояний, комплексного лечения. Обоснована необходимость исследований изучаемой проблемы.

В разделе «Материал и методы исследования», занимающем 20 страницы текста, приведены критерии включения и исключения пациентов, общая характеристика больных исследуемой и контрольной группы, описаны методы лабораторной и инструментальной диагностики, методики цитологических, патоморфологических, а также иммуногистохимических исследований. Представлена методика оценки непосредственной и отдаленной эффективности проводимого комплексного лечения. Подробно отображены методы статистической обработки полученных результатов.

В разделе 3 «Влияние факторов среды обитания на заболеваемость и распространенность рака и неспецифических воспалительных заболеваний толстой кишки» на 31 странице проанализировано влияние этиологических факторов риска на заболеваемость и распространенность НВЗТК, на основе статистической оценки влияния трех составляющих экологической среды: воздуха, питьевой воды и почвы, на заболеваемость и распространенность РТК и НВЗТК. Доказано наличие единого патогенетического механизма формирования патологических процессов в ТК у людей, постоянно подвергающихся

неблагоприятному влиянию веществ антропогенного происхождения. Установлено, что развитие НВЗТК и РТК одинаково зависит от изменения концентрации большинства ксенобиотиков в экологической среде.

Раздел 4 изложен на 35 страницах и посвящен изучению морфологической характеристики дисплазии слизистой ТК, оценки частоты ее развития при НЯК и БК и определению показаний к хирургическому лечению при различной степени. Установлено, что дисплазия слизистой ТК различной степени тяжести является тяжелым осложнением НВЗТК и обнаруживается у каждого 5 пациента в сроки от 2 до 12 лет после дебюта. При дисплазии лёгкой и средней степени тяжести пациенты могут находиться под наблюдением (с учётом регулярного морфологического мониторинга), наличие дисплазии тяжёлой степени является абсолютным показанием к операции.

В разделе 5 «Особенности клинического течения опухолей толстой кишки ассоциированных с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона» на 43 страницах приводится клинический анализ возникшей у пациентов опухолевой патологии, так же проведена морфологическая сравнительная оценка структурных изменений в тканях с количественной их оценкой, характеризующую рак РТК ассоциированных с НЯК и БК. Установлено, что количество ассоциированных с этими заболеваниями различных видов опухолей увеличилось за 30 лет в 4,8 раза. Наиболее частой гистологической формой рака при НЯК и БК была аденокарцинома – 73,5% и 86,0±3,5% соответственно. Проведенное морфологическое исследование смежных и отдалённых от центра опухоли участков слизистой ТК показало, что в 65,8% в самой ткани опухоли и в участках, смежных с опухолью и в 39,3% %, отдаленных от центра опухоли на расстоянии до 15 см и более, выявляется в криптах сочетание участков нарушения регенерации, пролиферативного воспаления и тяжелой формой дисплазии. Это является убедительный критерием для обоснования показаний к проведению оперативного лечения.

Раздел 6 посвящен лечению рака и предраковых состояний толстой кишки

ассоциированных с НЯК и БК. Раздел изложен на 18 страницах. Авторы оценить эффективность комплексного лечения пациентов с раком и предраковыми состояниями, ассоциированными с НВЗТК, изучили ближайшие и отдаленные результаты. Установлено, что у каждого 4 пациента с НЯК выявлен первично-множественный РТК. Количество операций в группе больных РТК, ассоциированных с НЯК и БК, и выполненных по ургентным показаниям, достигает 48%. Пятилетняя выживаемость у больных с I-II стадией составила 54,5%, III – 37,5%, что на 11,5% выше данных, приведенных в мировой литературе.

Раздел 7 посвящен описанию методик хирургического лечения пациентов с НЯК и БК. Изложен на 25 страницах, иллюстрирован 14 рисунками. В разделе описаны применяемые автором методики выполнения хирургических операций, на которые получены 13 патентов на изобретения. Внедрение современных методик позволило улучшить непосредственные результаты операций в исследуемой группе, в сравнении с контрольной. Общее количество послеоперационных осложнений снизилось с 31,8% до 11,1. Послеоперационная летальность снизилась с 18,8% до 3,7%. Длительность пребывания в стационаре уменьшилась в среднем на $10,4 \pm 2,1$ дней.

В Разделе 8 дан анализ результатов хирургического лечения пациентов с НЯК и БК, а так же анализу причин летальных исходов. Изложен на 14 страницах. В разделе проведен глубокий статистический анализ по всем аспектам, которые оценивают результаты лечения: удельный вес оперированных пациентов, возраст, в котором выполнены оперативные вмешательства, время, прошедшее после дебюта заболевания, показания и характер операций, общее их количество, послеоперационные осложнения и методы их коррекции, время, затраченное на проведение операций. Приведенный в разделе цифровой и статистический отчет показывает о несомненном улучшении результатов лечения.

Раздел 9. В данном разделе проанализированы значения показателей

гликолиза: концентрации продуктов молочной кислоты (лактата) и пировиноградной кислоты (пирувата) в сыворотке крови; активности ключевого фермента лактатдегидрогеназы; уровни АТФ в эритроцитах, а также изучено влияние терапии, включающей лактат натрия при подготовке больных с РТК, НЯК и БК к оперативному вмешательству. У пациентов с НЯК, БК и РТК отмечено значительное повышение содержания лактата, пирувата и активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови во всех исследуемых группах, а также, снижение содержания АТФ в эритроцитах крови, что свидетельствует об избыточной активации гликолиза у пациентов с НВЗТК и РТК. Применение терапии, включающей лактат натрия, привело к снижению чрезмерной активации гликолиза. Отсутствие динамики изменений показателя АТФ в эритроцитах после проведения терапии, которая включала лактат, может быть одним из маркеров злокачественного роста для пациентов с НВЗТК.

В разделе 10 авторы поставили перед собой интересную задачу: оценить возможность использования метода оценки качества жизни, для прогнозирования риска развития рака и предраковых состояний толстой кишки, у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. Для достижения поставленной цели был выбран опросник Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), который был разработан для оценки эффективности лечения при клинических исследованиях и признан ВОЗ. Автор нашёл оригинальный подход: сравнил качество жизни у пациентов с НВЗТК ассоциированных с раком, воспалительными опухолями, полипозом и воспалительным полипозом толстой кишки с группой сравнения, куда вошли пациенты без указанных осложнений. Статистический анализ показал, что общий средний показатель группы сравнения достоверно отличается от общих средних результатов первичного анкетирования у пациентов всех групп. Полученные средние показатели в каждой из групп мы можем сравнивать с показателями вновь поступающих пациентов. Это может послужить дополнительным критерием для прогнозирования риска развития рака и

предраковых состояний ТК.

Раздел 11, изложенный на 12 страницах, решает сложную и актуальную по современным меркам задачу: создать математическую модель и на ее основе разработать компьютерную программу для прогнозирования риска развития рака и предраковых состояний толстой кишки, ассоциированных с НЯК и БК. На основании полученных в исследовании данных с помощью метода многомерной статистики (метод бинарной логистической регрессии), изучались причинно-следственные связи, и устанавливалась роль факторов риска развития рака и предраковых состояний при НВЗТК. Создан популяционный регистр пациентов с НВЗТК. При помощи статистического анализа определен ряд ключевых признаков (факторов), которые оказывают влияние на риск развития рака и указанных состояний. Разработана математическая модель и на ее основе компьютерная программа, которую эффективно и легко можно применить для прогнозирования, для определения степени риска развития указанных состояний.

Выводы обоснованы, соответствуют поставленным задачам и сути проведенных исследований.

В практических рекомендациях обозначены пути воплощения предложенных автором инноваций.

Список использованной литературы содержит 263 источника, из которых 93 изложены кириллицей и 170 – латиницей.

Основные положения всех разделов диссертации представлены в 90 научных работах, их них 1 монография, 33 статьи в специализированных научных изданиях, рекомендованных ВАК ДНР, 13 декларационных патентов, 38 публикаций в материалах и тезисах конгрессов, съездов, конференций, 6 журнальных статей.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины,

высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам.

Научная новизна исследования состоит в том, что впервые проанализированы и выявлены общие этиологические факторы, влияющие на развитие РТК и НВЗТК. Расширены научные понятия о морфологических признаках дисплазии при НЯК и БК, которая обнаруживается у каждого 5 пациента в сроки от 2 до 12 лет после дебюта. Впервые установлено, что избыточная активация гликолиза характерна не только для больных с РТК, но и для больных с НЯК и БК, изучено влияние терапии, включающей лактат натрия, на процессы гликолиза и энергообеспечения эритроцитов у больных с НВЗТК и РТК. Впервые изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения больных РТК, ассоциированного с НВЗТК. Впервые использован метод оценки качества жизни у пациентов с НЯК и БК как один из критериев прогнозирования риска развития рака и предраковых состояний толстой кишки. Впервые, создан популяционный регистр пациентов с НВЗТК и на его базе, с помощью метода бинарной логистической регрессии, создана математическая модель и разработана компьютерная программа для расчета риска развития рака и предраковых состояний ТК, ассоциированных с НЯК и БК.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основании выполненного исследования доказано, что определение степени дисплазии, при морфологическом изучении биоптатов обследуемых пациентов с НЯК и БК позволяют дать объективную оценку и определить показания к выполнению оперативных вмешательств. Проведение рациональной консервативной терапии с применением лактата натрия у больных с НЯК и БК способствует увеличению энергообеспеченности эритроцитов, а соответственно уменьшает гипоксический компонент и способствует более быстрому заживлению ран в послеоперационном периоде. Разработанный способ катетеризации сигмовидной артерии, при выполнении субтотальной колонэктомии позволяет в короткие сроки после операции стабилизировать

состояние пациентов, сократить длительность пребывания в стационаре, сократить сроки до выполнения проктэктомии и восстановительного этапа хирургического лечения. Для оценки качества жизни пациентов с НВЗТК целесообразно использовать опросник при воспалительных заболеваниях кишечника – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Созданная компьютерная программа может эффективно использоваться в практическом здравоохранении специалистами онкологами, хирургами, гастроэнтерологами, семейными врачами общей практики, как на этапе первичного обращения, так и на этапах диспансерного наблюдения за пациентами с НЯК и БК.

Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Таким образом, в диссертации Г.Е.Полунина дано теоретическое обоснование и новое научное решение актуальной задачи современной онкопроктологии, заключающееся в необходимости улучшить результаты лечения больных с раком и предраковыми состояниями толстой кишки, ассоциированными с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона, за счет изучения патогенетических механизмов развития, оптимизации методик комплексного лечения и определение показаний к хирургическому вмешательству путем прогнозирования риска развития указанных состояний.

Замечания. К работе имеется ряд замечаний. В обзоре литературы много источников старше 10 лет. В разделе 1 «Обзор литературы» не везде соблюден формат рисунков 2.1-2.9. Разделы 7 и 8 можно было объединить (на усмотрение автора). Указанные замечания не имеют принципиального характера и не влияют на научную значимость представленной работы.

Заключение. Таким образом, диссертация Полунина Германа Евгеньевича на тему «Рак и предраковые состояния толстой кишки, ассоциированные с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, по актуальности, научной новизне, объему проведенных

исследований и оформлению соответствует требованиям п. 2.2 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент –

доктор медицинских наук (14.01.17 – хирургия), профессор,
заведующий кафедрой общей хирургии Федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Тюменский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Заслуженный врач РФ
09.03.2020 г



Алиев Фуад Шамильевич

Почтовый адрес: 625023, РФ, г. Тюмень, ул. Одесская, дом 54
Электронный адрес: alifuad@yandex.ru.
Телефон: 8 (3452) 52-30-79

Согласие Алиева Фуада Шамильевича на автоматизированную обработку персональных данных получено.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ф. Ш. Алиева
заверяю:

Проректор по научно-исследовательской работе
и инновационной политике ФГБОУ ВО
«Тюменский ГМУ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Петров Иван Михайлович