

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук,
доцент



Д.В. Бутнару

2021 г.

Отзыв ведущей организации

о научно-практической значимости диссертационной работы Хасанова Расуля Ринатовича на тему: «Экспериментально-клиническое обоснование новых стратегических подходов лечения детей с синдромом короткой кишки», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.11. (14.01.19) – детская хирургия.

Актуальность темы диссертации

Лечение пациентов с синдромом короткой кишки является сложной и актуальной проблемой детской хирургии. Это заболевание характеризуется высокой инвалидизацией пациентов, значительным снижением их качества жизни и высокой смертностью.

В настоящее время компенсация хронической кишечной недостаточности у таких пациентов осуществляется при помощи парентерального питания, которое жизненно необходимо этим пациентам и проводится на протяжении нескольких лет, а в ряде случаев и всю жизнь. Несмотря на это применение парентерального питания значительно снижает качество жизни пациентов, связано с риском развития тяжёлых осложнений и требует больших экономических и ресурсных затрат. Главной целью лечения синдрома короткой кишки является наиболее раннее восстановление функции кишечника и перевод пациентов на полное энтеральное питание. Несмотря на успехи в терапии пациентов с синдромом короткой кишки, проблема лечения данной патологии ещё далека от своего окончательного

решения, о чём свидетельствует небольшое число пациентов с восстановлением полного энтерального питания (45-70%), высокая частота послеоперационных осложнений (до 42,8%) и летальных исходов (до 37,5% у детей и до 55% у взрослых).

Для эффективного применения существующих хирургических методов и разработки новых методов диагностики и лечения синдрома короткой кишки необходимо понимание этиопатогенетических и патоморфологических механизмов изменения мышечных слоёв тонкой кишки и нервной системы кишечника при синдроме короткой кишки. В литературе недостаточно описаны методы предоперационной диагностики кишечника, не определены, и не систематизированы показания и противопоказания к удлиняющим кишечник операциям. Отсутствует единое мнение о влиянии остаточной длины тонкой кишки, илеоцекального клапана, толстой кишки и редилатации тонкой кишки на восстановление энтерального питания у пациентов с синдромом короткой кишки. Трансплантация кишечника показывает неудовлетворительные результаты и используется только в отсутствии другого альтернативного способа сохранения жизни пациента. Таким образом на настоящем этапе развития медицины для значительной части пациентов с синдромом короткой кишки существующие методы лечения малоэффективны, что диктует необходимость разработки новых инновационных методов лечения синдрома короткой кишки. Тканевая инженерия тонкой кишки является перспективным направлением и может стать инновационным методом лечения синдрома короткой кишки, а применение клеток самого пациента позволит реализовать персонифицированный подход. Всё вышеизложенное определяет несомненную актуальность избранной темы диссертационной работы Хасанова Р. Р.

Научная новизна исследования, достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций

Автором впервые проведено экспериментально-клиническое исследование синдрома короткой кишки у детей и обосновано применение тканевой инженерии тонкой кишки при хирургическом лечении детей с синдромом короткой кишки. Впервые в эксперименте на животных выявлены морфофункциональные закономерности адаптационной трансформации мышечных слоёв и нервной системы кишечника при синдроме короткой кишки, характеризующиеся развитием дилатации и гипертрофии мышечных слоёв сохранившейся тонкой кишки, увеличением

доли стволовых клеток в межмышечных нервных сплетениях и мышечных слоях тонкой кишки.

Проведённые морфологические исследования биоптатов тонкой кишки пациентов с синдромом короткой кишки выявили сходные изменения, что и в экспериментах на животных, что позволило морфологически обосновать целесообразность проведения удлиняющих кишечник операции. Впервые была определена роль МРТ при исследовании тонкой кишки при синдроме короткой кишки у детей, как наиболее информативного неинвазивного метода диагностики. В диссертационной работе определены и систематизированы показания и противопоказания к удлиняющим кишечник операциям в зависимости от места, формы и протяжённости дилатации тонкой кишки. Важным является то, что впервые доказано, что наличие более половины сохранённой толстой кишки у пациента с СКК ускоряет сроки восстановления энтерального питания у детей с СКК. Автором показаны возможность создания бионической тонкой кишки путём тканевой инженерии. Впервые в эксперименте разработан метод выращивания энтерального нервного сплетения и иннервированного мышечного слоя тонкой кишки, способного к сокращениям и экспериментально обоснована целесообразность совместного культивирования гладкомышечных клеток и клеток нервной системы кишечника для создания иннервированного мышечного слоя, способного к перистальтике. Экспериментально обосновано, что тканевая инженерия тонкой кишки является перспективным направлением лечения пациентов с синдромом короткой кишки.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, полноценными и отвечают целям и задачам, поставленным в диссертационной работе.

Достоверность результатов диссертации подтверждена достаточным объемом клинических и экспериментальных исследований. Статистическая обработка данных включает основные этапы: определение характера анализируемого признака, определение типа распределения, в соответствии с типом распределения определение показателей описательной статистики и критериев сравнительного анализа.

По материалам диссертации опубликовано 28 научных работ, в том числе, 16 публикаций в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Российской Федерации для публикации материалов диссертационных работ, из них 10 статей в журналах, входящих в перечень ВАК, 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексированных в

международной базе данных Scopus и 1 статья, и 3 тезиса в журналах, индексируемых в международной базе данных Web of Science. Всего опубликовано 8 научных работ в зарубежных журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus, Pubmed, Web of Science. Изданы 2 федеральные клинические рекомендации, одна рецензируемая монография (глава в книге) на английском языке, опубликованная в издательстве Springer (Швейцария) и индексируемая в международной базе данных Scopus.

Результаты диссертационного исследования доложены на крупных российских и международных форумах в России, Германии, США, Австрии и Нидерландах, и признаны в профессиональном сообществе.

Значимость для медицинской науки и практики результатов диссертации

Результаты, полученные автором исследования, имеют несомненную теоретическую и практическую значимость. Автором установлено, что дилатация и гипертрофия мышечных слоёв тонкой кишки при СКК являются результатом кишечной адаптации и развиваются с разной степенью выраженности у всех пациентов с СКК, тем самым, обоснована необходимость регулярного обследования тонкой кишки у пациентов с СКК с интервалом в 6 месяцев. Внедрено в клиническую практику применение комплекса лучевых методов исследования тонкой кишки, что позволяет своевременно диагностировать дилатацию тонкой кишки более 5 см, выявить стенозы тонкой кишки и установить показания к применению удлиняющих кишечник операций. Определено, что гидро-МРТ является наиболее чувствительным методом, позволяющим определить дилатацию, длину тонкой кишки и идентифицировать стенозы тонкой кишки при синдроме короткой кишки. В диссертационной работе на основании сравнительного анализа определены и систематизированы показания и противопоказания к удлиняющим операциям (продольное кишечное удлинение и сшивание (LILT) и последовательная поперечная энтеропластика (STEP)). Определены положительные прогностические факторы для восстановления полного энтерального питания после удлиняющих кишечник операций: длина тонкой кишки, наличие илеоцекального клапана, наличие не менее половины толстой кишки и отсутствие редилатации (повторной дилатации) тонкой кишки. Разработаны методы выращивания энтерального нервного сплетения и иннервированного мышечного слоя тонкой кишки, которые закладывают основы для создания бионической тонкой кишки, способной к

перистальтическим сокращениям, что является новым стратегическим подходом лечения пациентов с синдромом короткой кишки.

Структура работы, оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 256 страницах машинописного текста и состоит из введения, 9 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы и содержит 33 таблицы и 65 рисунков. Библиографический указатель включает в себя 394 источник, из них 80 отечественных и 314 зарубежных.

Во введении отражена актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, описана научная новизна, практическая значимость работы, логично выстроены положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы содержит современные данные этиологии, эпидемиологии, летальности синдрома короткой кишки. Детально описано современное состояние вопроса о диагностике терапевтических (парентеральное питание) и хирургических методах лечения синдрома короткой кишки, о факторах влияющих на восстановление энтерального питания у пациентов с синдромом короткой кишки.

В главе «Материал и методы» подробно описаны материалы и методы экспериментальной и клинической частей работы.

Диссертационная работа включает четыре клинических, и два экспериментальных исследования. В первом экспериментальном исследовании тщательно и скрупулезно описаны результаты комплексного исследования тканей животных с синдромом короткой кишки с применением различных методов окраски гистологических срезов, в том числе иммуногистохимического и иммунофлюоресцентного методов. В клинических исследованиях описаны результаты изучения процессов кишечной адаптации в нервной системе кишечника у пациентов с синдромом короткой кишки. Здесь так же использовался иммунофлюоресцентный метод окраски гистологических срезов. Представлены результаты изучения эффективности лучевых методов исследования пациентов с синдромом короткой кишки. Детально описаны и проанализированы результаты применения удлиняющих кишечник операций при синдроме короткой кишки, определены и систематизированы показания и противопоказания к конкретным видам удлиняющих кишечник операций. Поведён глубокий анализ факторов, влияющих на нутритивную поддержку после применения удлиняющих операций у детей. Во втором экспериментальном исследовании изложены результаты создания межмышечного нервного сплетения и

иннервированного мышечного слоя тонкой кишки, способного к сокращениям. Экспериментально обосновано, что тканевая инженерия тонкой кишки является перспективным направлением. На примере полученных результатов автором показано, что современные технологии позволяют успешно создавать ключевые элементы биоинженерной кишки, в частности, иннервированную мышечную ткань, что приближает клиническое использование этой методики при лечении детей с СКК. Здесь так же использовались иммунофлюоресцентный метод окраски полученных структур, использовалась конфокальная и электронная микроскопия.

Заключение посвящено обсуждению и систематизации результатов собственных исследований в сопоставлении с данными литературы.

Выводы диссертации логичны, конкретны, вытекают из полученных результатов, соответствуют поставленным задачам.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты и выводы диссертации могут быть рекомендованы в практическую деятельность стационаров, занимающихся оказанием хирургической помощи детям с синдромом короткой кишки. Теоретические положения диссертации целесообразно использовать в исследовательских лабораториях, а также в учебном процессе медицинских ВУЗов при подготовке студентов, врачей-слушателей, аспирантов и клинических ординаторов по специальности «детская хирургия».

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации, по его содержанию и оформлению замечаний нет.

Диссертация написана хорошим научным языком и имеет структурную и логическую последовательность в изложении материала. Принципиальных замечаний к работе нет. Имеются единичные опечатки, орфографические и стилистические ошибки, однако указанные замечания не влияют на положительную оценку диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Хасанова Расуля Ринатовича на тему: «Экспериментально-клиническое обоснование новых стратегических подходов лечения детей с синдромом короткой кишки», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.11. (14.01.19) – детская хирургия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема – улучшение результатов лечения

детей с синдромом короткой кишки путём обоснования применения тканевой инженерии тонкой кишки, как нового статистического подхода, при хирургическом лечении детей с синдромом короткой кишки, имеющая важное научно-практическое значение для медицины.

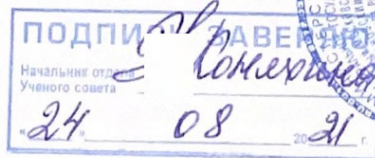
Диссертационная работа Хасанова Расуля Ринатовича по своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а автор диссертационной работы Хасанов Расуль Ринатович заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.11. (14.01.19) – детская хирургия.

Отзыв на диссертацию обсуждён и одобрен на заседании кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. проф. Л.П. Александрова Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 6 от 14 июня 2021г.

Доктор медицинских наук (3.1.11. (14.01.19) – детская хирургия),
профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии
им. проф. Л.П. Александрова Клинического института
детского здоровья им. Н.Ф. Филатова
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Л.В.1 Ростовская Вера Васильевна

Согласна на обработку моих персональных данных



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Тел: 8 (495) 622-98-28

E-mail: rektorat@mma.ru; expedition@mma.ru