

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой хирургических болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Красильникова Дмитрия Михайловича о научной и практической значимости диссертационной работы Пленевой Дины Владимировны на тему «Улучшение репаративной регенерации в хирургии» (экспериментально-клиническое исследование), представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 - Хирургия.

Актуальность темы выполненной работы.

Разработка и внедрение эффективных способов достижения полноценной регенерации являются одними из самых актуальных и сложных проблем в практической хирургии. При этом к первостепенным задачам, требующим своего разрешения, относятся создание новых лекарственных средств и методов их применения, направленных на возможность коррекции репаративных процессов в ранах. Бесспорным является утверждение о том, что от надежности, времени физиологичной регенерации раневого процесса напрямую зависят частота развития и тяжесть ранних осложнений после хирургических вмешательств, послеоперационная летальность. Кроме того, наблюдаемая в последние десятилетия возрастающая тенденция к ослаблению приспособительно-компенсаторных ответов современного человека на воздействие повреждающего агента, приводит к росту количества хронических аллергических, аутоиммунных заболеваний, которые подавляют иммунный ответ, способствуя в конечном итоге снижению регенераторного потенциала. В связи с этим, осложненные

варианты течения раневого процесса усугубляют патоморфоз регенерации и требуют более углубленного изучения факторов нарушения физиологического заживления не только на органном и тканевом, но и на клеточно-молекулярном уровнях.

Исходя из вышеизложенного, разработка новых лекарственных средств и способов их применения с целью улучшения репаративной регенерации у пациентов с различными хирургическими заболеваниями является актуальной проблемой в хирургии. Именно решению данной проблемы посвящена диссертационная работа Д.В. Плечевой, в которой на основании создания новых лекарственных форм 5-оксиметилурацила и включения его в комплекс лечебных мероприятий разработаны и внедрены способы профилактики несостоятельности швов межкишечных анастомозов, эндоскопического лечения эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки. Предложены лекарственные формы и способы их введения с дозированной элиминацией препарата в различных отделах кишечника. Диссертационная работа содержит необходимые составляющие актуального научного исследования, представляет практический интерес, отвечает современному уровню требований медицинской науки. Автором представлен свой подход к решению данной проблемы. Важность проведенного Д.В. Плечевой научного исследования определяется также и тем, что в настоящее время медицинские технологии производства лекарственных форм позволяют использовать препарат 5-оксиметилурацил для лечения пациентов с различными хирургическими заболеваниями в наиболее удобной форме, повышая эффективность заживления, улучшая непосредственные результаты оперативных вмешательств.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Диссертационная работа Д.В. Плечевой является фундаментальным научным исследованием, изложена на 218 страницах машинописного текста

и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материал иллюстрирован 15 таблицами и 58 рисунками.

Обзор литературы состоит из 6 подглав, краткого заключения и полностью соответствует главам собственных исследований. Данные представленные в обзоре литературы основаны на анализе информации достоверных источников отечественных и зарубежных авторов, преимущественно за последние 5-10 лет, отражающие современный уровень состояния проблемы. Выделены те основные моменты, которые позволили автору раскрыть существующие сведения по исследованиям регенерации у пациентов с хирургическими заболеваниями. В каждой подглаве автором проведен критический анализ, позволяющий в последующем обосновать конкретные задачи планируемого диссертационного исследования.

Во второй главе дано подробное описание материалов и методов, которые использованы для решения поставленной цели исследования. Фактический материал является достаточным для уровня проведенной работы и включает 1746 пациентов и здоровых лиц в клиническом разделе работы и 655 животных (532 белых половозрелых крыс и 123 кролика породы «Шиншилла») в экспериментальной части. Распределение по группам сравнения является обоснованным, логично формируются сравниваемые показатели, которые объективно отражают полученные данные. Достоверность представленных показателей подтверждена методами статистической обработки полученных результатов исследований, соответствующих параметрам сравнения, обоснована их сопоставимость.

В третьей главе диссертационной работы исследования проведены в условиях эксперимента и в соответствии с поставленными задачами диссертации, созданными с этой целью моделях посвящены изучению воздействия препарата 5-оксиметилурацила на характер течения раневого процесса в кожных ранах, острого инфаркта миокарда, сформированных

кишечных анастомозов у животных. В каждой модели осуществлена разработка схем лечения с обоснованным применением новых лекарственных форм 5-оксиметилурацила. На основании полученных результатов экспериментов автором обосновываются выводы об универсальности препарата при использовании в терапии хирургических заболеваний с целью стимуляции регенераторных процессов, высокой активности препарата вне зависимости от места его приложения на различных тканях организма. Проведенные экспериментальные исследования позволили, после получения соответствующих регламентирующих документов, использовать препарат в клинической практике для изучения и дальнейшего применения как стимулятора регенерации.

Клиническая часть работы представлена в 4 главе, где отражены методологии и технологии применения 5-оксиметилурацила при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта, способы профилактики несостоятельности швов кишечных анастомозов, заживления кожных ран в послеоперационном периоде и ожоговых ран. Убедительно показано, что для каждого конкретного клинического варианта разработана новая методика, позволяющая создать максимальную концентрацию препарата в тканях мишенях, на основании чего внедрены оригинальные способы профилактики и лечения, авторство которых закреплено патентами РФ. Доказательством достижения поставленной цели являются полученные в диссертации результаты исследований, свидетельствующие о почти двукратном ускорении регенерации.

В заключении отражены основные ключевые результаты диссертационного исследования, приведены основные итоги работы. Выводы соответствуют цели и поставленным задачам, а практические рекомендации обоснованы итогами проведенного автором исследования. Автореферат полностью отражает содержание работы и дает представление о решениях ключевых вопросов исследования.

По теме диссертации опубликовано 35 работы, из них 15 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, получено 8 патентов Российской Федерации, издано 3 монографии. Полученные результаты представлены на конференциях различных уровней.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научные положения, представленные автором на защиту, отражены в задачах, подтверждены полученными результатами и в полном объеме представлены в выводах и практических рекомендациях.

Автором впервые проведено комплексное исследование препарата 5-оксиметилурацила и установлено его влияние на стимуляцию регенераторных процессов при его применении в сердечно-сосудистой хирургии, хирургии желудочно-кишечного тракта, общей хирургии. Поэтапно на основании полученных экспериментальных данных доказана возможность использования препарата для ускорения заживления на различных тканях и органах человека.

На основании проведенного значительного по объему экспериментального исследования разработан и внедрен в клиническую практику способ применения гелевой формы 5-ОМУ для стимуляции регенерации послеоперационных и ожоговых кожных ран.

Автором проведен углубленный анализ полученных результатов в условиях эксперимента на животных, что позволило применить разработанную лекарственную форму 5-оксиметилурацила и способ его нанесения для покрытия эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки в клиническую практику, что способствовало существенному снижению количества послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания.

Большая научно-исследовательская работа по изучению влияния 5-оксиметилурацила на заживление кишечных анастомозов, начиная от

разработки экспериментальных моделей, привела к созданию новых лекарственных форм и способов их введения с дозированной элиминацией препарата в различных отделах кишечника с целью профилактики несостоятельности швов анастомозов желудочно-кишечного тракта.

На следующем этапе выявлено стимулирующее влияние 5-оксиметилурацила на ускорение элиминации некротических масс, стимуляцию неоангиогенеза и экспрессию генов, ответственных за регенерацию тканей, что было представлено в частности при остром инфаркте миокарда на разработанной автором экспериментальной модели.

На основании проведенной лазерной флоуметрии, доказана способность 5-оксиметилурацила ускорять процессы восстановления микроциркуляции в послеоперационных ранах.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.

Диссертационное исследование показало, что полученные новые знания о стимулирующем влиянии различных лекарственных форм 5-оксиметилурацила на регенерацию, носят универсальный характер и применимы для различных специальностей в хирургической практике. Представленные результаты, несомненно имеют важную теоретическую и практическую значимость для медицинской отрасли в целом.

Диссертационная работа выполнена с использованием современных специальных методов исследования, включая гистологические, иммуногистохимические, изучение экспрессии генов, лазерной флоуметрии, методов пневмопрессии. Вместе с тем, на основании полученных данных расширены представления о возможности применения изучаемого препарата для улучшения заживления кожных ран, эрозивно-язвенных дефектов желудка и двенадцатиперстной кишки, профилактике несостоятельности швов межкишечных анастомозов, доказано ускорение неоангиогенеза и элиминации некротических масс в зоне ишемического повреждения миокарда при остром инфаркте миокарда.

Для наибольшей эффективности применения препарата в клинической работе разработаны наиболее удобные лекарственные формы для различных органов и систем, при этом выработана методология выбора и назначения 5-оксиметилурацила. Использование на практике позволяет улучшить ближайших и отдаленных результаты хирургического лечения, что имеет важное значение для медицины. Результаты настоящего диссертационного исследования внедрены в практику специализированных хирургических отделений Клиники БГМУ, ГБУЗ Республиканский кардиологический центр, г. Уфа.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Представленное научно-квалификационное исследование позволило получить новые данные, которые позволяют утверждать о стимулирующем влиянии 5-оксиметилурацила для достижения физиологической регенерации. В частности, при высоком риске образования келоидных рубцов на коже показано применение разработанной мази 5-оксиметилурацил на основе геля, по разработанному способу, что актуально для любой хирургической специальности.

Нанесение препарата в гелевой форме при лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки по разработанному эндоскопическому способу, в комплексе со стандартной терапией, позволяет снизить количество осложнений в послеоперационном периоде и существенно улучшить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с данной патологией.

При планировании формирования кишечного анастомоза, в дооперационном периоде показано комбинированное применение 5-оксиметилурацила в виде драже энтерально и его местное применение в виде аппликации на зону анастомоза, что эффективно снижает вероятность развития несостоятельности швов анастомоза после операции.

Прогнозируемый высокий риск течения репаративного процесса по гипо или гипертоническому типу, требует назначение 5-оксиметилурацила, как препарата выбора, в наиболее удобной лекарственной форме, что значительно повышает возможность физиологической регенерации.

Методически изложенные основные положения диссертационной работы должны быть внедрены в учебный процесс медицинских образовательных учреждений для высшего и последипломного образования.

Сделанные автором выводы соответствуют поставленным цели и задачам, отражают полученные результаты и позволяют говорить о перспективности данной работы для дальнейшего, более широкого внедрения препарата в клиническую практику.

Работа соответствует заявленному шифру специальности, по которому диссертационному совету разрешено принимать диссертацию к защите. Результаты исследования необходимо использовать в образовательном процессе в медицинских ВУЗах для студентов и постдипломном обучении для ординаторов, практикующих врачей.

Из замечаний по диссертации следует отметить:

1. В клинических исследованиях существуют 2 группы – основная и сравнения, но не контрольная.

2. В работе отсутствует анализ причин развития ранних послеоперационных осложнений.

3. В работе автором использованы квалификационные характеристики перитонита, несоответствующие современным клиническим рекомендациям: «разлитой» перитонит - с.87, 153, «некупирующийся» перитонит - с.45.

4. В работе имеются стилистические ошибки: клиническая часть исследования выполнена на 1746 пациентах – с.39; учитывая разнообразие клинических явлений органов и систем, изучаемых в исследовании - с.40.

Однако сделанные замечания не умаляют высоких достоинств диссертационной работы.

При прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

1. Какая программа диагностики несостоятельности швов анастомозов желудочно-кишечного тракта и ранней послеоперационной спаечной кишечной непроходимости используется в Вашей клинике?

2. Какие причины развития несостоятельности швов анастомозов желудочно-кишечного тракта и ранней послеоперационной спаечной кишечной непроходимости установлены Вами у оперированных пациентов в обеих группах?

3. На основании каких критериев Вами осуществлялся выбор метода повторного оперативного вмешательства у пациентов с несостоятельностью швов анастомозов желудочно-кишечного тракта и ранней послеоперационной спаечной кишечной непроходимостью?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертация Плечевой Дины Владимировны на тему: «Улучшение репаративной регенерации в хирургии» (экспериментально-клиническое исследование), на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является фундаментальной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема по возможности влияния на процессы регенерации с целью улучшения заживления по физиологическому типу, имеющая важное научно-практическое значение для медицины. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Диссертационная работа базируется на достаточном количестве исходных данных, примеров и расчетов, написана доходчиво, грамотно и аккуратно оформлена. По каждой главе и работе в целом сделаны четкие выводы.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

По актуальности, новизне, практической значимости, обоснованности научных положений и выводов диссертационная работа Плечевой Дины

Владимировны на тему: «Улучшение репаративной регенерации в хирургии» (экспериментально-клиническое исследование) соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г. с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 г., а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 - Хирургия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой хирургических
болезней Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский
государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук
(14.01.17 - хирургия), профессор

Дмитрий Михайлович Красильников

08 ноября 2018г.

Подпись д.м.н., профессора Дмитрия Михайловича Красильникова заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, профессор

О.Р. Радченко

420064г. Казань,
ул. Оренбургский тракт, 138.
Телефон рабочий: +7(843) 2312135
Телефон мобильный: +79872902712
E-mail: dmkras131@gmail.com