

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Рязанский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, доктор медицинских наук,
профессор Калинин Роман Евгеньевич
«5» сентября 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет имени
академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Оптимизация ранней диагностики и прогнозирования осложненных клинических форм хронического панкреатита» выполнена на кафедре госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Богомоллов Алексей Юрьевич являлся очным аспирантом кафедры госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2012 году окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Справка об обучении и сдаче кандидатских экзаменов № 1702 выдана в 2019 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Натальский Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной терапии.

По итогам обсуждения диссертации Богомолова Алексея Юрьевича «Оптимизация ранней диагностики и прогнозирования осложненных клинических форм хронического панкреатита» принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Хронический панкреатит – хроническое заболевание поджелудочной железы, проявляющееся длительным прогрессирующим течением с морфологической перестройкой паренхимы поджелудочной железы и ее протоков. На сегодняшний день хронический панкреатит является социально значимым заболеванием, отмечается омоложение заболевания, рост распространенности преимущественно среди лиц трудоспособного возраста, что является причиной длительных сроков нетрудоспособности или инвалидизации.

Хронический панкреатит определяется как мультифакториальное и полипатогенетическое заболевание. Среди причин развития ХП на первом месте находится злоупотребление алкоголем, курение, заболевания желчевыводящих путей и наследственные факторы. Нередко пациенты с хроническим панкреатитом обращаются за медицинской помощью в стадии декомпенсации или субкомпенсации осложнений хронического панкреатита, что приводит к ухудшению результатов хирургического лечения и увеличения сроков пребывания в стационаре.

Многочисленные литературные данные о наблюдениях за случаями наследственного панкреатита, побудили искать причину такого панкреатита с каких-либо генетических отклонениях. В течение времени и при развитии современных технологии определение генетических факторов риска – полиморфизмов- стало возможно для конкретных пациентов в клинике.

Оптимизация диагностики и прогнозирования осложненных форм хронического панкреатита позволит своевременно и в адекватном объеме выполнять хирургическое пособие таким пациентам.

Целью диссертационного исследования Богомолова А.Ю. явилось Улучшение методов диагностики и прогнозирования осложненных клинических форм хронического панкреатита путем оценки клинического значения полиморфизмов генов катионического трипсиногена (PRSS1), панкреатического секреторного ингибитора трипсина (SPINK1), трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR),

алькогольдегидрогеназы (ADH) у больных осложненными и неосложненными клиническими формами хронического панкреатита

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Личное участие автора заключалась в непосредственном опросе и обследовании 108 пациентов с хроническим панкреатитом (осложненными и неосложненными формами). Во время подготовки к проведению диссертационного исследования были приобретены навыки забора биологических образцов, выделения ДНК из лейкоцитов цельной крови и освоены теоретические основы проведения ПЦР.

Автор осуществлял курацию включенных в исследование пациентов на этапе стационарного лечения и постгоспитальной терапии. Выполнен сбор, анализ и статическая обработка первичной медицинской документации, статистическая обработка полученных данных. Автором также проведен анализ распространенности хронического панкреатита на примере Рязанской области. Сформулированы выводы, разработаны клинические рекомендации.

Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Статистическая обработка материала, полученного в ходе исследования проводилась с помощью программного обеспечения STATISTICA 6.1 (StatSoft, Inc., США) и Microsoft Excel (Microsoft Office 2016) в среде операционной системы Windows 10. База данных представлена 108 пациентами, для каждого из которых велась информация, включающая основные клинические, лабораторные и инструментальные данные, характер исследований, хирургических вмешательств. Сравнение групп больных и полученные числовые характеристики наблюдений анализировались в программе Microsoft Excel. Для статистической обработки количественных нормально распределенных признаков применяли параметрический критерий *t-критерий* Стьюдента. Для анализа качественных признаков, используемых в данном исследовании, был применен непараметрический метод χ^2 Пирсона с определением точного критерия Фишера. Статистически значимыми различия в сравниваемых группах считались при $p < 0,05$.

Новизна результатов проведенных исследований

Впервые изучены распространенность и закономерности развития хронического панкреатита в Рязанской области.

Впервые в рамках одномоментного исследования выполнен комплексный генетический скрининг пациентов с хроническим панкреатитом. Впервые определена и статистически обработана частота носительства полиморфизмов в генах муковисцидоза-1 (CFTR-1),

муковисцидоза–2 CFTR–2, панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK 1, катионного трипсиногена PRSS1, алкогольдегидрогеназы АДГ при различных клинических формах хронического панкреатита у пациентов старше 18 лет в российской популяции.

Впервые изучены особенности течения хронического панкреатита, особенности хирургического лечения, прогноза, возможные сочетанные факторы риска у больных с наличием указанных полиморфизмов.

Практическая значимость результатов проведенных исследований

У больных хроническим панкреатитом, которым показано либо проведено хирургическое лечение, достоверно чаще встречается мутация гена АДГ и гена катионического трипсиногена PRSS1 по сравнению со здоровыми представителями популяции, определяя более высокий риск структурной перестройки паренхимы поджелудочной железы, а также более высокий риск осложненных клинических форм хронического панкреатита.

Наличие указанных полиморфизмов является неблагоприятным прогностическим фактором ответа на проводимое лечение.

Широкая встречаемость полиморфизма гена АДГ при нарастающей распространенности и доступности генетических методов исследования позволит выявлять пациентов с хроническим панкреатитом, характеризующихся высоким риском развития осложнений и менее благоприятным прогнозом течения заболевания.

Проведенное исследование позволит своевременно выполнять резекционные вмешательства на головке поджелудочной железы.

Ценность научных работ соискателя

На основе данных, полученных в результате проведенного исследования, была изучена распространенность и динамика заболеваемости хроническим панкреатитом в Рязанской области, определен средний возраст манифестации и средняя длительность анамнеза.

Была определена диагностическая ценность определения генетических полиморфизмов как предикторов развития хронического панкреатита и его осложненных форм. Статистически достоверные результаты получены для генов алкогольдегидрогеназы и катионного трипсиногена.

У пациентов с кистозной формой хронического панкреатита достоверно чаще встречался полиморфизм гена алкогольдегидрогеназы, что позволяет считать его маркером кистозной перестройки паренхимы поджелудочной железы.

Разработан диагностический алгоритм, уточнено место определения полиморфизмов генов в комплексной диагностике хронического панкреатита, что позволит на ранних сроки определять показания к

хирургическому лечению таких пациентов, до наступления субкомпенсированных и декомпенсированных осложнений.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация посвящена диагностике и раннему определению показаний к хирургическому лечению пациентов с хроническим панкреатитом. Она соответствует паспорту специальности 14.01.17 – Хирургия.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 9 статей в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России.

1. К вопросу о перспективах определения полиморфизмов генов в диагностике осложненных клинических форм хронического панкреатита / С.В. Тарасенко, А.Ю. Богомолов, А.А. Никифоров [и др.] // Хирургическая практика. – 2016. - № 3. – С. 35-39.

2. Классификационные критерии хронического панкреатита / С.В. Тарасенко, Т.С. Рахмаев, О.Д. Песков [и др.] // Российский медико–биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2016. – № 1. – С. 91–97.

3. Полиморфизм генов алкогольдегидрогеназы, муковисцидоза, панкреатического секреторного ингибитора трипсина, катионного трипсиногена у больных хроническим панкреатитом / С.В. Тарасенко, А.Ю. Богомолов, А.А. Никифоров [и др.] // Российский медико–биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2016. – № 2. – С. 86–91.

4. Особенности выполнения резекционных вмешательств на головке поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом / Н.А. Пронин, А.А. Натальский, С.В. Тарасенко [и др.] // Хирургическая практика. - 2017. - № 2. - С. 26-29.

5. Собственный опыт резекционных вмешательств на головке поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом / Н.А. Пронин, А.А. Натальский, С.В. Тарасенко [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2017. - Т. 10. - № 3. - С. 207-211.

6. Хронический панкреатит как мультидисциплинарная медико-социальная проблема / А.А. Натальский, С.В. Тарасенко, О.В. Зайцев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2017. - № 6 (142). - С. 61-65.

7. Способ формирования панкреатоэнтероанастомоза при панкреатодуоденальной резекции / С.В. Тарасенко, А.А. Натальский, О.Д.

Песков [и др.] // Вестник Хирургии им. И.И. Грекова. - 2017. - Т. 176. № 3. - С. 43-46.

8. Оценка качества жизни пациентов, оперированных по поводу хронического панкреатита / С.В. Тарасенко, А.А. Натальский, О.В. Зайцев [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2017. - Т. 98. - № 5. - С. 709-713.

9. Погружной кисетный инвагинационный анастомоз при резекционных операциях на поджелудочной железе / С.В. Тарасенко, А.А. Натальский, О.Д. Песков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2018. - № 9. - С. 31-35.

Диссертация «Оптимизация ранней диагностики и прогнозирования осложненных клинических форм хронического панкреатита» Богомолова Алексея Юрьевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия.

Заключение принято на заседании кафедр госпитальной хирургии, факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии, онкологии, общей хирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании 18 человек профессорско-преподавательского состава. Результаты голосования: «за» - 18 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет (протокол № 1 от 21 июня 2019 года).

Председатель межкафедрального совещания:
заведующий кафедрой онкологии
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Евгений Петрович Куликов

Подпись профессора Куликова Е.П. заверяю:
проректор по научной работе
и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



И.А. Сучков