

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой экспериментальной и клинической хирургии Медико-биологического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Горского Виктора Александровича на диссертационную работу Аль-Кубайси Шейх-Ахмед Саад на тему: «Факторы риска прогрессирования острого панкреатита и развития осложнений», представленную к защите в диссертационный совет Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия

Актуальность работы

Проблема диагностики и лечения острого панкреатита до настоящего времени не решена. Многогранность патогенетических проявлений заболевания показывает, что возникающие морфофункциональные изменения в поджелудочной железе усугубляют его течение и снижают результативность лечебных мероприятий.

Важнейшими звеньями патогенеза острого панкреатита являются развитие синдрома эндогенной интоксикации, повышенная активация процесса перекисного окисления липидов, гипоксия, нарушение микроциркуляции и др. Они и в данном исследовании закономерно рассматриваются как причины, определяющие и формирующие "порочный круг" и отягчающие течение процесса.

Автор справедливо отмечает, что одним из факторов, снижающих эффективность лечения острого панкреатита, особенно его деструктивных форм, является недостаточная изученность агентов, приводящих к прогрессированию болезни и развитию осложнений. Этому вопросу посвящено множество исследований, результаты которых многократно обсуждались на хирургических конгрессах различного уровня. Не вызывает сомнений факт, что работа в этом направлении должна быть продолжена, что позволит разработать новые схемы патогенетической терапии.

Научная новизна работы

Автором изучен ряд основных патогенетических факторов (оксидативный стресс, дисмикроциркуляторные явления, гемостатические расстройства, нарушение энтерогематического барьера, эндогенная интоксикация, гипоксия) в связи с полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы (C774T).

Установлено, что прогрессирующие формы острого панкреатита чаще всего возникают у больных с полиморфизмом гена *eNOS* типа C774T и T774T, и сопряжены со значительным ростом оксидативных явлений, резким ухудшением микроциркуляции, расстройствами в системе гемостаза, развитием гипоксии, быстрым нарушением барьерной функции кишечника.

Выявлено, что у пациентов с регрессивным течением острого панкреатита выраженность указанных факторов на инициальных этапах патологии выражена в меньшей степени с превалированием в этой группе полиморфного генотипа C774C гена *eNOS*.

Подтверждено, что применение ремаксолола дополнительно традиционной терапии больным острым панкреатитом тяжелой степени приводит к сравнительно быстрому восстановлению гомеостатических показателей.

Степень достоверность результатов работы

Степень достоверности результатов, выводов и практических рекомендаций базируются на достаточном объеме клинических, лабораторных и инструментальных материалов, современности принимаемой программы, аргументированности проведенных анализов. Результаты исследования обработаны с помощью программ «Statistica 7.0» с расчетом критерий *t* Стьюдента, хи-квадрата и *Z* Колмогорова-Смирнова, величины отношения шансов.

Научная и практическая значимость

Полученные данные повышают уровень знаний о патогенезе прогрессирования острого панкреатита и развития осложнений, определяя важнейшую роль ряда патогенетических факторов.

Доказана возможность предупреждения нарушений функционально-метаболического характера со стороны поджелудочной железы при тяжелых формах острого панкреатита посредством использования гепатопротекторов, что позволяет в значительной степени уменьшить оксидативный стресс, микроциркуляторные нарушения и воспалительный процесс в самом железе.

Структура, объем и содержание работы

Рецензированная работа написана традиционно на 135 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 6-х глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 83 отечественных и 122 иностранных источника. Работа содержит 22 таблицу и 20 рисунок.

Работа представляет собой клинико-лабораторное исследование.

Во введении автор раскрывает актуальность проблемы и обосновывает тему исследования. Здесь же сформулирована цель работы, которая состоит в том, чтобы у больных острым панкреатитом определить роль ряда факторов в прогрессировании заболевания и развития осложнений в ассоциации с полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы.

При этом автором поставлен и решен ряд важнейших взаимосвязанных задач.

В первой главе приведены основные данные литературных источников по рассматриваемой теме. Проведен анализ 83 отечественных и 122 зарубежных источников, что позволило ему скомпоновать и обобщить известные литературные данные по затронутому вопросу. В настоящее время проблема острого панкреатита в

неотложной хирургии, как показывает автор, опираясь на данные литературы, остается открытой и несмотря на пристальное внимание к ней, не утратила своей актуальности. Существенный рост частоты встречаемости острого панкреатита, его стабильно высокое прогрессирование и развитие осложнения, а с другой стороны отсутствие значительных сдвигов в результатах диагностики и лечения привели к появлению значительного количества научных клинических и экспериментальных исследований этой ургентной патологии, в каждом из которых предлагаются новые варианты патогенетических подходов и решений. В то же время ряд патогенетических аспектов поражения поджелудочной железы на генетическом уровне не раскрыты. Подобный анализ затронутой диссертантом проблемы позволило достаточно аргументировано мотивировать необходимость дальнейших разработок этого вопроса.

Во второй главе диссертации представлена характеристика материала и методов исследования. Описан контингент больных, показаны характеристики сравниваемых групп, детализированы методики исследования. С методологической точки зрения и объема проведенных изысканий диссертационная работа не вызывает возражений. В основу работы положены материалы клинических исследований с углубленным изучением ряда компонентов гомеостаза на генетическом и молекулярном уровне. Сравнительный анализ действия традиционной терапии и комбинации ее с гепатопротектором ремаксолом проведен на достаточном количестве пациентов (185) острым панкреатитом разной тяжести. Все исследования проведены тщательно, на современном уровне, полученные данные обработаны статистически. Все это в сумме позволяет считать результаты диссертации достоверными и обоснованными.

В материалах собственных исследований (3 – 6 главы) автором приводятся результаты изучения полученных данных клинических, лабораторных, биохимического исследований. Представлена динамика их изменений у больных острым панкреатитом в зависимости от степени выраженности болезни и

проведенной терапии. Описан ряд факторов (активация перекисного окисления липидов, нарушение микроциркуляции и системы свертывания крови, эндогенная интоксикация, гипоксия и энтеральная недостаточность) риска прогрессирования заболевания и развития осложнения и его ассоциация с полиморфизмом гена эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS* (C774T). Доказано положительное влияние традиционной терапии в купировании гомеостатических показателей при легкой и среднетяжелой степени острого панкреатита. Доказано, что включение ремаксола в стандартизированную терапию тяжелого панкреатита позволяет уменьшать выраженности интенсивности свободно-радикальных процессов липопереокисления, снизить выраженность явлений эндогенной интоксикации и гипоксии, восстановить нарушения в системе гемостаза. Эффект такого рода терапии, проявляющийся в основном на вторые сутки лечения, проведен в сопряженности с полиморфизмом гена эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS* (C774T). При этом стабилизация нарушений гомеостаза позволяет считать такого рода терапию достаточно эффективной. Указанное имеет важное практическое значение и вносит определенный вклад в совершенствование терапии острого панкреатита.

Анализируя полученный клинический материал, предоставляется возможным выделить ряд важных положений для хирургии.

Во-первых, установлено, что в патогенезе острого панкреатита участвует ряд патогенетических факторов (активация процессов перекисного окисления липидов, расстройство микроциркуляции, энтеральная недостаточность, эндогенная интоксикация, гипоксия), который обуславливает прогрессирование заболевания и развитие осложнения.

Во-вторых, выявлено, что пациенты острым панкреатитом различной тяжести с генотипом T774T гена *eNOS* имели более значительные изменения в

вышеуказанных факторах по сравнению с больными с полиморфными генотипами C774C и C774T гена eNOS.

В-третьих, установлена ассоциация полиморфного генотипа T774T гена *eNOS* у больных первой, второй и третьей групп с выраженными клинико-лабораторными показателями.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, и обоснованы полученными результатами.

По данному исследованию автор опубликовал 14 печатных работ, 4 – в журналах, рекомендованных ВАК.

Замечания к научной работе

По структуре и содержанию диссертационной работе нет замечаний.

Работа написана грамотно, но все же в ней встречаются единичные опечатки и стилистические неточности, а также терминологические оговорки. Однако эти замечания не носят принципиального характера и не умаляют значения диссертационного исследования.

Заключение

В целом диссертационная работа позволяет по-новому взглянуть на ряд положений проблемы острого панкреатита как с точки зрения патогенеза и терапии, так и возможности прогнозирования его течения, что имеет важное теоретическое и практическое значение.

Диссертация Аль-Кубайси Шейх-Ахмед Саад на тему «Факторы риска прогрессирования острого панкреатита и развития осложнений» является квалификационным, законченным научным трудом, в котором содержится решение важной научной задачи практической хирургии по изучению патогенетических основ острого панкреатита и обоснованию новых схем терапии этой грозной

патологии. Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой экспериментальной и клинической хирургии
медико-биологического факультета федерального
государственного образовательного
бюджетного учреждения высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
14.01.17 – Хирургия



В.А. Горский

Подпись доктора медицинских наук, профессора В.А. Горского заверяю

Учёный секретарь
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, д.м.н. доцент



О.Ю. Милушкина

« 22 » 04 2019

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Тел. +7 (495) 434-03-29
e-mail: rsmu@rsmu.ru