

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заместителя директора по научной работе, руководителя отдела реанимации и сочетанной травмы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы, Карасевой Ольги Витальевны на диссертацию Сеницына Алексея Геннадиевича «Клинико-морфологическое обоснование тактики хирургического лечения хронического абдоминального синдрома в правой подвздошной области у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19-детская хирургия.

Актуальность темы диссертации

В последнее время удалось значительно улучшить качество оказания экстренной и неотложной помощи детям с острой болью в животе, однако проблема дифференциальной диагностики и тактики при хроническом и рецидивирующем абдоминальном синдроме у детей остаётся предметом обсуждений. Обострение хронического абдоминального синдрома с локализацией болей в правой подвздошной области у детей протекает под маской «острого живота» и часто требует дифференциальной диагностики не только с острым аппендицитом, но и с множеством других патологий, например ротавирусными и аденовирусными инфекциями, мезаденитом, периодической болезнью, острой и функциональной гинекологической патологией у девочек. Таким образом, диссертационное исследование Сеницына Алексея Геннадиевича «Клинико-морфологическое обоснование тактики хирургического лечения хронического абдоминального синдрома в правой подвздошной области у детей» актуально не только для детских хирургов, но и для смежных педиатрических специальностей.

В современных условиях, доступность диагностической лапароскопии

у пациентов с неясным диагнозом при абдоминальном синдроме в правой подвздошной области позволило снизить количество осложнённых форм аппендицита. В тоже время, научная обоснованность и эффективность лапароскопической аппендэктомии у пациентов при отсутствии деструктивных изменений червеобразного отростка изучены недостаточно и остаются предметом споров.

Доказанная роль червеобразного отростка у детей как органа иммунной защиты, требует чётких научно-обоснованных показаний для аппендэктомии при отсутствии его явных необратимых изменений. С другой стороны, существует множество работ свидетельствующих о высокой эффективности аппендэктомии для купирования хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области. Таким образом, проблема «катарального аппендицита» является нерешённой до настоящего времени.

Иммуногистохимическое исследование удалённых червеобразных отростков, создаёт предпосылки для изучения патогенеза повреждения аппендикса у пациентов с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области, что поможет научно обосновать хирургическую тактику.

Актуальным и перспективным на сегодняшний день представляется математическое моделирование биологических процессов.

Таким образом, диссертационная работа Сеницына Алексея Геннадиевича посвящена актуальной проблеме клинко-морфологического обоснования тактики хирургического лечения хронического абдоминального синдрома в правой подвздошной области у детей. Поставленные в исследовании 4 задачи успешно решены.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и результатов, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и результатов, сформулированных в диссертации, полученных автором в ходе диссертационной работы доказываются соответствующим достаточным

количеством клинического материала. Диссертантом изучено в общей сложности 160 пациентов с абдоминальным синдромом в правой подвздошной области. Клинический материал собран и обработан с соблюдением принципов надлежащей клинической практики. Проведение научного исследования одобрено Этическим Комитетом при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. В обработке результатов исследования использованы методы современного статистического анализа, включающие оценку корреляционных связей и достоверности полученных данных.

На первом этапе работы проведено сравнительное клинко-лабораторное обследование больных основной и контрольной группы. Автором установлено, что неспецифичность клинических и лабораторных признаков у детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области, не позволяет сделать выводы об органической причине заболевания на первом этапе обследования пациентов и обосновать хирургическую тактику лечения. Далее проведён анализ эффективности использования современных диагностических методов визуализации, в частности УЗИ. Подтверждена возможность выявления УЗ-изменений в червеобразном отростке у больных с хроническим абдоминальным синдромом, однако, проведенный ROC – анализ показал низкую специфичность и точность УЗИ (до 35%) при определении данных изменений как основной причины для рецидивирующих болей в животе.

Следующим этапом обследования больным основной группы с целью уточнения причин рецидивирующих болей в животе, в соответствие с принятыми алгоритмами, была выбрана диагностическая лапароскопия, по показаниям лапароскопическая аппендэктомия. Анализ эффективности хирургического лечения проведён на основе результатов морфологического исследования удалённых червеобразных отростков и на основе оценки клинического эффекта в виде купирования характерного болевого синдрома в течение не менее 12 месяцев. Полученные результаты были сопоставимы с данными представленными в исследованиях других авторов по данной

тематике. Далее соответственно цели и задачам исследования, для разработки научно-обоснованного алгоритма хирургического лечения детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области и улучшения результатов их лечения был применён современный метод математического моделирования биологических процессов.

Разработана математическая модель, учитывающая совместное влияние наиболее значимых и весомых факторов. Полученная каноническая корреляция 0,839 и значимые ($p < 0,001$) различия дискриминантных функций указывает на высокую статистическую значимость комплексного влияния выбранных переменных при определении вероятности причисления больных к группам. Проведённый анализ эффективности лечения больных проспективной группы, с использованием данной модели в алгоритме обследования детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области, показал высокую 91,6% точность корректного прогноза. Это позволяет автору сделать вывод о возможности данной модели с высокой точностью, на практике определять показания к хирургическому лечению индивидуально для конкретного ребёнка.

Кроме того, результаты проведённого анализа морфологического исследования удалённых червеобразных отростков и комплексного иммуногистохимического изучения экспрессии белков-маркёров VEGF, MMP-9, CD 106, VIP и Collagen-III-alpha-1 позволили сделать вывод о наличии аутоиммунных и сосудистых повреждений аппендикса у детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области даже при отсутствии явных морфологических изменений при рутинном гистологическом исследовании.

Результаты представленного научного исследования, отраженные в выводах, не вызывают сомнения в своей достоверности.

Новизна исследования и полученных результатов

В диссертации впервые, для определения показаний к хирургическому вмешательству у детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой

подвздошной области, разработан протокол с использованием математической модели прогнозирования хронической болезни аппендикса. Результаты проведённых исследований позволили оформить базу данных РФ № 2020620994, 17.06.2020 «Индивидуальные показания к хирургическому лечению хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей» и патент РФ № 2729438 от 06.08.2020 «Способ диагностики хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области и острого аппендицита у детей».

Впервые в комплексе изучена экспрессия ряда пептидных молекул, связанных с нейрогенными, аутоиммунными и сосудистыми механизмами повреждения тканей, что позволяет оценить роль этих механизмов в патогенезе повреждения аппендикса при хроническом абдоминальном синдроме в правой подвздошной области у детей.

Практическая значимость результатов исследования и конкретные пути их использования

Полученные в работе результаты имеют значение для практической медицины. Предлагаемый алгоритм и математическая модель могут быть использованы в работе педиатров и детских хирургов для определения тактики ведения детей с хроническим абдоминальным синдромом локализованным в правой подвздошной области, а так же инфекционистами, гастроэнтерологами и детскими гинекологами для дифференциальной диагностики заболеваний протекающих под маской «острого живота» при наличии в анамнезе рецидивирующего характера данного абдоминального синдрома и его локализации в правой подвздошной области.

Результат проведённого комплексного исследования экспрессии белков-маркёров в удалённых червеобразных отростках расширяет представления о возможных механизмах повреждения червеобразного отростка у детей. Выявленные особенности позволяют научно обосновать

эффективность аппендэктомии у детей с хроническим абдоминальным синдромом локализованным в правой подвздошной области при исключении другой патологии, в том числе при отсутствии макроскопических изменений при диагностической лапароскопии. Применение разработанной математической модели в алгоритме обследования данной группы пациентов позволяет в части случаев отказаться от хирургического вмешательства, что должно привести к повышению эффективности лапароскопии при хроническом и остром абдоминальном синдроме с локализацией в правой подвздошной области.

Результаты проведенных исследований внедрены в работу ДОЭГиТХ №2 ГУЗ КБСМП №7 г. Волгограда, отделения детской анестезиологии и реанимации ГУЗ КБСМП №7 г. Волгограда, отделения детской хирургии ГБУЗ «Городская детская больница» г. Волжский.

Результаты работы, используются в курсе лекций и практических занятий для студентов и ординаторов кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, кафедры педиатрии и неонатологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности, замечания по оформлению

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, указателя литературы, включающего 83 отечественных и 98 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 18 таблицами.

Во введении автор отражает актуальность, цель и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость диссертации, а также основные положения выносимые на защиту и пути введения результатов в работу. Все это изложено четко и достаточно последовательно.

В обзоре литературы автор освещает современные взгляды на проблему хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей. Изложенный материал говорит о глубоком знании диссертантом этой области медицины.

Собственные исследования начинаются со второй главы, в которой автор дает характеристику 160 пациентам с абдоминальным синдромом в правой подвздошной области. Эта глава написана подробно, дает полное представление об объёме клинического материала и его особенностях.

В 3-й главе проведено собственное сравнительное исследование больных основной и контрольной групп с выделением наиболее значимых клинических, лабораторных, УЗ- и рентгенологических симптомов. Автором установлено, что используемые для диагностики острого аппендицита аппендикулярные шкалы не обладают достаточной эффективностью для постановки показаний к хирургическому лечению у детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области. Проведенный ROC-анализ показал низкую специфичность и точность инструментальных УЗ- и рентгенологических методов для выявления органической причины хронического абдоминального синдрома при патологии червеобразного отростка. В тоже время, проведенная сравнительная оценка эффективности хирургического лечения в группах, подтвердила имеющиеся сведения о достаточно высокой эффективности лапароскопии и лапароскопической аппендэктомии для купирования хронического абдоминального синдрома у детей при локализации в правой подвздошной области. Полученные результаты позволили разработать математическую модель основанную на выборке, состоящей из данных о 119 детей с острым аппендицитом (контрольная группа, $n=80$) и детей с рецидивирующими болями в животе с локализацией в правой подвздошной области (основная группа, $n=39$).

В 4-й главе диссертации подробно изложен, дополненный на основе результатов собственных исследований, протокол обследования и диагностики детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой

подвздошной области с использованием разработанной математической модели прогнозирования. С целью оценки пригодности предложенного лечебно-диагностического протокола проведен сравнительный анализ результатов его применения в основной (1А группа, n=39) и проспективной (1Б группа, n=41) группах. Результаты позволяют признать высокую эффективность предлагаемого протокола и разработанной математической модели.

В заключение 4 главы подробно описаны результаты морфологического и комплексного иммуногистохимического исследования удалённых червеобразных отростков. Выделено 3 основных типа морфологических изменений, характерных для детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области. При сравнительном иммуногистохимическом изучении препаратов, удаленных червеобразных отростков, обнаружены значимые различия экспрессии изучаемых протеинов в группах. Полученные результаты показали о наличии аутоиммунных и сосудистых механизмов повреждения червеобразного отростка при хроническом абдоминальном синдроме локализованном в правой подвздошной области у детей, что не укладывается в общепринятую теорию развития деструктивных форм аппендицита, а следовательно позволяет предполагать данный синдром как самостоятельную нозологическую единицу.

Основные положения работы, изложенные в заключение научного диссертационного исследования, убедительно показывают, что цель его достигнута и поставленные задачи решены.

Выводы и практические рекомендации конкретны, соответствуют поставленным задачам, аргументированы, имеют теоретическую и практическую ценность.

Автореферат соответствует основным положениям диссертации и оформлен надлежащим образом согласно существующему ГОСТу Р 7.0.11-2011.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация написана хорошим литературным языком, легко читается и достаточно иллюстрирована. В ходе оппонирования принципиальных замечаний не возникло.

Вопросы:

1. Какие патофизиологические механизмы являются основой возникновения боли при хроническом абдоминальном синдроме в правой подвздошной области у детей?

2. Правомерна ли аппендэктомия при отсутствии деструктивных изменений в червеобразном отростке по данным диагностической лапароскопии, выполненной для исключения острого аппендицита у ребенка с рецидивирующим абдоминальным синдромом в анамнезе.

Заключение

Таким образом, диссертация Сеницына Алексея Геннадиевича, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для теоретической и практической медицины, в частности для детской хирургии. В работе содержится новое, научно обоснованное решение поставленной научной задачи по разработке и обоснованию тактики хирургического лечения хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне.

Выводы, сформулированные автором, подтверждены достаточным клиническим материалом, обоснованы и логично вытекают из содержания работы.

По своей актуальности, глубине и объёму проведенных исследований, а также научно-практической значимости диссертационная работа Сеницына Алексея Геннадиевича «Клинико-морфологическое обоснование тактики хирургического лечения хронического абдоминального синдрома в правой подвздошной области у детей» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Сеницын А.Г. заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.19 - детская хирургия.

Официальный оппонент:

Заместитель директора по научной работе, руководитель отдела реанимации и сочетанной травмы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы,

д. м. н. (14.01.19 - детская хирургия)

О.В. Карасева

119180, г. Москва, ул. Большая Полянка, д. 22

Тел. +7 (495) 959-38-40

Email: niindht@zdrav.mos.ru



Согласна на обработку своих персональных данных

Подпись заместителя директора по научной работе д.м.н. О.В. Карасёвой
«Заверяю»



Ученый секретарь ГБУЗ «НИИ НДХИГ ДЗМ»

Сологуб Эльмира Абдулкадировна



«13» мая 2021 г.