

Отзыв
на автореферат диссертации Масюкевича Алексея Игоревича
«Применение ингибитора интерлейкина-6 в комплексном
лечении экспериментального острого некротизирующего
панкреатита», представленной на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук по специальности
«14.01.17 – хирургия»

В соответствии с литературными данными и в первые десятилетия двадцать первого века острый панкреатит продолжает оставаться актуальной проблемой экстренной абдоминальной хирургии вследствие высокой заболеваемости, широкой распространённости, большого числа грозных осложнений. Ежегодная заболеваемость составляет от 4,9 до 35 на 100 тыс. населения. На каждые 100 тыс. человек приходится 50 пациентов с панкреатитом, при этом острый панкреатит диагностируется в 11% случаев от всех острых заболеваний органов брюшной полости, занимая в структуре неотложных хирургических заболеваний третье место, уступая при этом только острому аппендициту и острому холециститу. Общая летальность при остром панкреатите составляет около 7–13% (1,6 случаев на 100.000 населения в год). У 20-30% пациентов диагностируется острый некротизирующий панкреатит с развитием неконтролируемого иммунного ответа, а также осложнений в виде панкреатогенного и инфекционно-токсического шока, пареза желудочно-кишечного тракта, энтеральной недостаточности, тяжёлого абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности. При тяжёлых формах заболевания летальность может варьировать от 11 до 40%. Инфицирование некротического очага в самой железе и забрюшинной клетчатке, развивающееся в 30-50% случаев острого панкреатита, индуцирующего каскад сложных (порой необратимых) изменений в организме больного, связанных с абдоминальным сепсисом, оказывает существенное влияние на летальность, составляющую, по разным данным, от 30 до 90%. Внешнесекреторная панкреатическая недостаточность развивается у 24–40% пациентов, особенно при обширном панкреонекрозе, примерно у 40% выживших после эпизода острого панкреатита развивается предиабет или сахарный диабет. Около 53% пациентов с обширным панкреонекрозом становятся инвалидами в течение года после выписки из стационара. Эти, далеко не радужные, показатели сохраняются, несмотря на внедрение за последние годы огромного количества новых технологий, лекарственных средств и методов хирургического лечения. В силу этого каждое новое направление, позволяющее улучшить результаты лечения этого грозного заболевания, следует считать полезными и перспективными.

В этом ракурсе следует рассматривать и диссертационное исследование А.И. Масюкевича, посвящённое разработке нового

направления медикаментозного лечения острого некротизирующего панкреатита.

В соответствии с приоритетными направлениями научно-технической и инновационной деятельности в Республике Беларусь на 2021–2025 гг., утвержденными Указом Президента Республики Беларусь № 156 от 07.05.2020 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы», в т.ч. п. 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства» по направлению «Диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи», в рамках научно-исследовательских работ кафедры общей хирургии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» «Отдаленные результаты применения современных диагностических и лечебных технологий у хирургических пациентов» (срок исполнения: 2020-2024 гг.) диссертантом проведено исследование, целью которого стало экспериментальное обоснование применения тоцилизумаба в комплексном лечении острого некротизирующего панкреатита. При сличении цели и задач диссертации отмечено соответствие их п. 1 области исследований Паспорта специальности «14.01.17 – хирургия» (отрасль «медицинские науки»), утвержденного Приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116.

В результате проведенного проспективного экспериментального исследования с использованием современных методов (экспериментального, гематологического, биохимического, серологического, морфологического и статистического) автором диссертации получены научные результаты, обладающие достаточной степенью новизны.

При этом им разработана оригинальная экспериментальная модель острого некротизирующего панкреатита, отличающаяся от известных высокой сопоставимостью с клинической практикой, позволяющая оценивать эффективность различных методов лечения в ранние и отдаленные сроки развития заболевания.

Автором работы создан новый метод оценки патоморфологических изменений поджелудочной железы и окружающей ее клетчатки при моделируемом остром некротизирующем панкреатите с выделением четырех категорий изменений, наиболее характерных для панкреонекроза, и соответствующих индексов категорий.

Соискателем установлено, что применение комплексной консервативной терапии нормализует лабораторные показатели при остром некротизирующем панкреатите, однако не оказывает значимого воздействия на патоморфологические изменения поджелудочной железы и уровень летальности лабораторных животных.

На основании проведенных экспериментальных исследований диссертантом впервые сформулирована концепция возможного включения в

комплекс лечения острого некротизирующего панкреатита в период «цитокинового шторма» тоцилизумаба, обосновывая целесообразность дальнейших клинических исследований и рассмотрения вопроса о включении этого препарата в комплекс лечения пациентов с тяжёлым панкреатитом.

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на 6 конференциях с международным участием, опубликованы в виде 32 научных работ (5 статей, соответствующих требованиям п. 19 «Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий», 1 статьи в рецензируемом журнале, 20 статей в сборниках научных трудов, материалах конференций, 5 тезисов докладов). Новизну обоснованной автором технологии подчёркивают Решение о выдаче патента Республики Беларусь на изобретение «Способ моделирования острого деструктивного панкреатита в эксперименте у крыс» и уведомление Национального центра интеллектуальной собственности о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение «Средство для лечения острого деструктивного панкреатита».

Выводы, сформулированные автором, соответствуют поставленным задачам, являются обоснованными, статистически достоверными, логически вытекающими из результатов исследования. Автореферат диссертации А.И. Масюковича оформлен в соответствии с требованиями ВАК Республики Беларусь, материал изложен последовательно с применением наглядного иллюстративного материала и минимального количества иностранных заимствованных слов и терминов.

Исходя из данных, представленных в автореферате, диссертационная работа Масюкевича Алексея Игоревича «Применение ингибитора интерлейкина-6 в комплексном лечении экспериментального острого некротизирующего панкреатита», имеет все признаки завершённой квалификационной научной работы, проведенной на достаточном методическом уровне. Диссертация является самостоятельно выполненным исследованием, имеющим внутреннее единство и свидетельствующим о личном вкладе автора в науку. Она соответствует требованиям п.п. 20-21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении учёных званий в Республике Беларусь», а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.17 – хирургия» (отрасли «медицинские науки»).

Вместе с тем, хотелось бы, чтобы во время публичной защиты автором были бы даны мотивированные ответы на ряд вопросов:

1). В тексте автореферата, а также в просмотренных отдельных публикациях автора исследования, не обозначена (не конкретизирована) схема базовой терапии некротизирующего панкреатита, обозначаемая диссертантом как «стандартная консервативная терапия», «стандартная медикоментозная терапия» или «комплексная терапия экспериментального острого некротизирующего панкреатита». *Какое конкретно*

медикаментозное лечение использовалось соискателем в качестве такой «комплексной консервативной терапии»? Насколько оно соответствовало требованиям действующего клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с острым панкреатитом в стационарных условиях» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.11.2023 № 182)?

2). В действующей инструкции на лекарственное средство «Актемра» (НП РБ 7693-2019), утверждённой приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь 07.02.2023 № 168, обозначено, что действующим веществом препарата служит Тоцилизумаб (Т.) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело подкласса иммуноглобулинов G1 (IgG 1) к растворимым и мембранным рецепторам интерлейкина-6 (ИЛ-6) человека, получаемое с использованием клеток яичника китайского хомячка (СНО) по технологии рекомбинантной ДНК. Т. относится к фармакотерапевтической группе «иммунодепрессанты, ингибиторы интерлейкина, код АТС: L04AC07». Доказанное действие Т. в плане подавления сигналов медиаторов sIL-6R и mIL-6R способствует при использовании препарата снижению в организме активности одного из компонентов активированного «цитокинового каскада» – плеiotропного провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (ИЛ-6). Но ведь ИЛ-6 – лишь один из многочисленных биологических веществ, формирующих синдром системного воспалительного ответа организма (SIRS). Имунный дистресс-синдром при абдоминальном сепсисе имеет две фазы SIRS и CARS. *Не станет ли чрезмерное подавление активности ИЛ-6 «прологом» к более активному формированию в противовоспалительной фазе иммунодепрессии (иммунопаралича), способствуя неуправляемой бактериальной кишечной транслокации и системной экспрессии микробного фактора, ведя к тяжёлому инфекционному поражению железы, окружающих тканей и полиорганной недостаточности?* Кроме того, вырабатываемый различными типами клеток, в том числе Т- и В-клетками, моноцитами и фибробластами, ИЛ-6 участвует в различных физиологических процессах, таких как Т-клеточная активация, индукция секреции иммуноглобулина, начало печёночного синтеза белков острой фазы и стимуляция гемопоэза. Данное утверждение соотносится с теми предупреждениями, обозначенными в Инструкции по применению Т. и касающимися возможных отрицательных эффектов препарата на гемопоэз, внутренние органы, микроциркуляцию пищеварительного тракта и системные микробиомы человека.

3). *Ввиду того, что острый панкреатит не обозначен в Инструкции по применению Т. в качестве целевой нозологии для использования, как представляет себе диссертант перспективу «введения в оборот» разработанной им концепции? Каким он видит алгоритм дальнейшего внедрения в практику метода, доказавшего свою эффективность в эксперименте с учётом положений п.п. 1 статей 14 и 18 Закона Республики*

Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-XII «О здравоохранении» (в ред. Закона Республики Беларусь от 25 октября 2023 г. № 308-3)?

Выражаю согласие на размещение настоящего отзыва на официальном сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети «Интернет».

Профессор кафедры военно-полевой
хирургии военно-медицинского института
учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»,
заслуженный деятель науки Республики Беларусь,
доктор медицинских наук, профессор

Ю. М. Гаин

20 октября 2025 года

Юрий М. Гаин



Кришто