

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки РФ Цыгана Василия Николаевича на диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук Васильева Владимира Владимировича на тему «Концептуальные основы и научно-методическое обоснование нового подхода к профилактике прогрессирования эндотоксикоза в ургентной хирургии живота», представленную к защите на соискание учёной степени по специальности 14.03.03 – патологическая физиология в диссертационный совет Д 208.072.05 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Актуальность исследования

Анализ отечественной и мировой практики показывает, что госпитализация пациентов с заболеваниями органов брюшной полости, входящими в группу “острый живот”, составляет до 50% от нетравматических госпитализаций. При этом, несмотря на широкий арсенал хирургических и применяемых терапевтических схем, развитие при данной патологии синдрома эндогенной интоксикации заставляет врачей испытывать большие трудности при выборе оптимальных методов лечения. Как следствие послеоперационная летальность, судя по данным отечественных ученых, находится на достаточно высоком уровне, в частности для острой кишечной непроходимости составляет более 8%.

На основе проведенного анализа литературы, диссертантом отмечается неоднозначность существующих подходов к профилактике хирургического эндотоксикоза, особенно с учетом гетерогенности этиопатогенеза ургентной патологии живота. Это не позволяет разработать оптимальные схемы коррекции эндотоксемии и её последствий, связанных с острым перитонитом, острым панкреатитом, кишечной непроходимостью и острым холециститом. Разнообразие общепринятых базисных взглядов отражается

на возможности разработки и внедрения новых, этиотропных и патогенетически обоснованных методов лечения соответствующего контингента больных. Эти обстоятельства ставят автора перед целью: решение проблемы предотвращения прогрессирования эндотоксикоза путем создания такой схемы терапии, которая будет воздействовать как на орган поражения при ургентной патологии, так и на органы естественной детоксикации, увеличивая (сохраняя) их функциональный потенциал. Всё это свидетельствует о том, что проблема, поднимаемая диссертантом и соответствующая цели исследования, чрезвычайно актуальна и практически значима.

Для достижения поставленной цели диссертант выбрал путь через решение комплекса взаимосвязанных задач клинического плана, модельных исследований на экспериментальных животных и обобщающем информационном анализе. Данный подход позволил решить на качественно новом уровне проблему предотвращения прогрессирования эндотоксикоза путем создания схемы терапии, которая направлена как непосредственно на пораженный при ургентной патологии орган, так и на органы естественной детоксикации, увеличивая их функциональный потенциал. Таким образом, реализация поставленной цели осуществлена комплексно на основе научной информации, материале собственных экспериментальных, клинических и лабораторных исследований, что позволяет оценить представленную Васильевым Владимиром Владимировичем к оппонированию диссертационную работу не только как актуальное, но и как оригинальное исследование, имеющее выраженную научно-практическую направленность.

Достоверность и новизна результатов исследований, изложенных в  
диссертации

Достоверность и новизна научных положений, изложенных автором в диссертационной работе обоснована достаточным количеством клинических

наблюдений динамики эндогенной интоксикации и функционального состояния органов детоксикационной системы у больных как с острой ургентной патологией с преимущественным асептическим воспалением (острый тяжелый панкреатит, острая кишечная непроходимость, острый катаральный холецистит), так и сопровождающуюся выраженными гнойно-некротическими проявлениями (острый перитонит, острый деструктивный холецистит). Общее количество обследованных больных с острой ургентной патологией составило 152 человека.

Достоверность и новизна научных положений, изложенных автором в диссертационной работе, основана на клинических исследованиях и подтверждена достаточным количеством экспериментальных исследований эндогенной интоксикации на животных: на модели острого перитонита в раннем послеоперационном периоде, а также при моделировании острого билиарного панкреатита. Экспериментальные исследования выполнены на беспородных собаках при надёжной выборке наблюдений –  $n=72$  (по 30 исследований в каждой экспериментальной группе и 12 животных в контрольной группе). В целом, объём наблюдений и диапазон применённых методов достаточен для получения доказательных результатов исследования с применением новых лечебных и прогностических схем и основан на теоретических предпосылках, сформулированных на основе анализа литературы по теме исследования.

Представленные автором данные также имеют важную практическую ценность, так как определяют патогенетически обоснованное направление терапии с применением препарата Ремаксол. Данный препарат способствует предотвращению эндотоксикоза и предупреждает поражения естественной детоксикационной системы при ургентной патологии живота

## Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, сформулированные автором и выносимые на защиту, логично вытекают из фактического материала. Результаты исследований достаточно полно и наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками. Полученные в результате исследования материалы не вызывают сомнений в обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в работе.

В целом исследование проведено в объеме достаточного для анализа феноменологического материала, на основании которого обоснованно сформулированы основные положения диссертационной работы, выводы и рекомендация. Общие положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют поставленной цели диссертационной работы и являются значимыми как в теоретическом, так и в практическом плане.

## Научная и практическая значимость результатов исследования

Результаты проведенных автором исследований впервые подтверждают концепцию, что синдром эндогенной интоксикации при острых заболеваниях брюшной полости, вне зависимости от характера воспалительного процесса, уже в начальные сроки во многом определён интенсивностью катаболических процессов, связанных с активацией процессов перекисного окисления липидов и повышением активности фосфолипаз. Развитие этих механизмов во многом определяет в последующем снижение и детоксикационной способности организма. Таким образом, автором показано, что патогенез нарушений функционального статуса органов детоксикационной системы связан с развитием мембранодестабилизирующих процессов.



В целом, представленные в диссертации данные можно рассматривать как важный вклад в развитие представлений о патогенезе “острого живота”, что имеет важнейшее прикладное значение, так как определяет вектор терапии на самых ранних стадиях болезни именно на эти два компонента патогенеза: изменение перекисного окисления липидов и активация фосфолипаз. Автором в клинических наблюдениях и экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что применение схемы терапии с применением препарата Ремаксол, основанное на сформулированных представлениях о патогенезе, позволяет эффективно осуществлять профилактику прогрессирования эндотоксикоза у больных острой хирургической патологией органов брюшной полости и значимо подавлять проявление эндогенной интоксикации при стабилизации функционального состояния органов детоксикационной системы.

#### Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа В.В. Васильева изложена на 267 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения, списка сокращений, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 279 источников, из них 210 отечественных и 69 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 84 рисунками и 57 таблицами.

Во введении на основании анализа научной литературы обоснована актуальность и новизна постановки и проведения исследования, конкретно сформулированы цель и задачи для решения проблемы предупреждения прогрессии синдрома эндогенной интоксикации, доказана практическая значимость полученных результатов, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» автором приведён анализ данных научной литературы по проблеме. Рассмотрены этиология и патогенез синдрома

эндотоксикоза, отмечена роль нарушений перекисного окисления липидов и активности фосфолипаз. Представлена современная многокомпонентная схема терапии синдрома, которая должна быть направлена как на патологический очаг, так и на органы детоксикационной системы. Проведена дифференциальная оценка вклада различных органов детоксикации в системные эффекты организма, при этом сделан акцент на важность патогенетической терапии, направленной на сохранение и восстановление функций печени с акцентом на важность применения экстракорпоральных методов детоксикации. В обзоре литературы автором отражены взгляды различных исследователей на проблему, освещены перспективы, недостатки и нерешенные вопросы разработок коллег. На основе проведенного анализа Владимиром Владимировичем Васильевым обоснована необходимость углубленного изучения патогенеза токсемии в свете сформулированной им цели и решения задач, необходимых для её достижения в рамках рассматриваемой диссертационной работы.

В главе «Материалы и методы исследования» диссертантом представлен алгоритм собственных исследований, изложенных в последующих главах материалы. Общий дизайн методологии исследований нацелен на раскрытие общих закономерностей и особенностей синдромальных характеристиках групп пациентов, сформированных по нозологическому принципу. В соответствующих разделах подробно описаны использованные в исследовании оригинальные экспериментальные модели, применявшиеся при работе с подопытными животными для исследования патологических процессов органов детоксикационной системы. Как частное следует отметить определённые недочёты изложения материалов в данной главе: просматривается недостаточная обоснованность отдельных выбранных показателей и использованных методов исследования, отсутствует сравнительный анализ их информативности по отношению к другим подходам и оценка адекватности применённого аппаратного обеспечения.

В общем плане особо необходимо отметить важность соблюдения автором принципа “от общего - к частному”, соблюдаемого автором при построении исследований. Автором вначале представляются результаты клинических исследований (глава 4), сгруппированные по синдромальному подходу к эндогенной интоксикации при ургентных заболеваниях с учетом этиопатогенеза: от заболеваний, сопровождающихся преимущественно асептическими воспалительными процессами (тяжелый панкреатит, катаральный холецистит, острая спаечная кишечная непроходимость), к исследованиям патологических процессов, сопровождающихся гнойным воспалением (деструкционный холецистит, острый перитонит). Аналогично представлены материалы, посвященные окислительному стрессу и активности фосфолипаз при острых заболеваниях живота (глава 5). Данный подход позволяет автору как дифференцировать особенности патогенеза рассматриваемых заболеваний, так и выделить общие их закономерности, проявляющиеся, прежде всего, в общности первичных звеньев нарушений катаболических процессов.

В отдельной главе представлены результаты модельных исследований функционально-метаболического статуса органов детоксикационной системы животных (глава 6). Сопоставление представленных автором результатов клинических наблюдений и модельных исследований свидетельствует о правомочности трактовки патогенеза нарушений детоксикационной системы в связи с изменениями перекисного окисления мембранных липидов и активностью фосфолипаз как процессов, которые определяют развитие и проявление эндогенной интоксикации на органно-тканевом и системном уровнях.

Полученные результаты, в том числе подтверждающие информативность биохимических показателей патогенеза “мембранодеструктивных” процессов, позволили автору разработать критериальные подходы к оценке течения раннего послеоперационного периода у больных ургентными болезнями живота и прогнозирования

интенсивности системной воспалительной реакции при ургентных болезнях живота (глава 7). В основе алгоритмов изобретений лежит качественно-количественная взаимосвязь показателей сопряженности тяжести и динамики развития ургентных заболеваний, которые во многом определяются, согласно концепции автора, активностью окислительного стресса и фосфолипаз.

Результаты исследования комплексной терапии с применением ремаксолола (глава 8) при острых заболеваниях живота свидетельствуют о том, что применение препарата сопровождается уменьшением выраженности эндогенной интоксикации как при остром тяжелом панкреатите, так и при остром перитоните. Данный факт подтверждает концепцию диссертанта об общности патогенеза эндогенной интоксикации при ургентной патологии живота, в основе которой лежат механизмы активации ферментативного аутолиза и оксидативных процессов вне зависимости от наличия инфекционно-токсического очага.

В обсуждении суммированы основные теоретические положения и полученные в исследовании клинико-экспериментальные результаты, которые обобщены в выводах и практических рекомендациях.

Выводы диссертации сформулированы четко, объективны и вытекают из содержания работы. Практические рекомендации подтверждают высокую и прикладную ценность представленной научной работы.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

Количество и качество научных публикаций соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на всероссийских и международных научных форумах. По материалам диссертации опубликовано 24 научных работы, из них 16 в научных изданиях, рекомендованных Высшей



аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для апробации материалов диссертационных работ, в том числе, статей в журналах, входящих в международные наукометрические базы цитирования SCOPUS, PubMed и WoS, получено три приоритетные справки на изобретение.

Автореферат диссертации составлен с соблюдением установленных требований, даёт полное представление о сути выполненной научной работе и соответствует основным положениям диссертации.

### Замечания

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Возможно, было бы полезно рассмотреть динамику результатов исследования с точки зрения процессов саногенеза и сформулированное диссертантом понятие об органах дезинтоксикационной системы. Допустимо ли с учетом этих данных, в дальнейшем, обосновать концепцию сепсислимитирующей системы. При всей патогенетической адекватности препарата Ремаксол, в перспективе интересно провести препарат сравнения. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, опечатки, несогласованные и сложные по восприятию предложения. Указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования. Как любое интересное и оригинальное исследование, работа вызвала ряд вопросов.

### Вопросы к диссертанту:

1. Какой орган детоксикационной системы, по Вашим данным, поражается при острой ургентной абдоминальной патологии в первую очередь и почему?

2. Какая роль асептического (стерильного) воспаления в формировании иммунопатологических состояний при ургентной хирургии живота?

3. Есть ли общность патогенетических механизмов (в частности «цитокинового шторма») бактериального сепсиса и тяжелого течения КОВИД - 19?

4. Какой патогенетический механизм экстракорпоральных методов детоксикации в свете полученных Вами данных?

### Заключение

Диссертационное исследование Васильева Владимира Владимировича на тему «Концептуальные основы и научно-методическое обоснование нового подхода к профилактике прогрессирования эндотоксикоза в ургентной хирургии живота», представленную к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной лично автором. Диссертация содержит новое решение актуальной научной проблемы - изучен этиопатогенез эндогенной интоксикации в ургентной абдоминальной хирургии, на основе чего разработана новая схема патогенетической терапии по предупреждению его прогрессирования, что имеет существенное значение для современной патологической физиологии и хирургии.

Диссертация Васильева Владимира Владимировича по своей форме, использованным методам исследования, научному содержанию, актуальности изучаемой проблемы полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор,

безусловно, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология.

Заведующий кафедрой патологической физиологии  
Военно-Медицинской академии имени С.М. Кирова  
Министерства Обороны Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор,  
Заслуженный деятель науки Российской Федерации



Цыган Василий Николаевич

Подпись руки доктора медицинских наук, профессора  
Цыгана Василия Николаевича заверяю.

Начальник отдела кадров



Гусев Дмитрий Евгеньевич

25.01.21

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; тел. 8(812) 329-71-36;

Email: vn-t@mail.ru; официальный сайт: [www.vmeda.org](http://www.vmeda.org)