

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора,
заведующего кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО
«Московский государственный медико-стоматологический университет им.
А.И.Евдокимова» Минздрава России Малышева Игоря Юрьевича
на диссертационную работу
Васильева Владимира Владимировича на тему : «Концептуальные основы и
научно-методическое обоснование нового подхода к профилактике
прогрессирования эндотоксикоза в ургентной хирургии живота» на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности:
14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность работы

Во всем мире уровень заболеваемости и смертности при ургентной хирургической патологии остается высоким. Одним из пато- и танотогенетических факторов этого выступает эндогенная интоксикация. Осложняет ситуацию то, что при огромных современных познаниях хирургии не способны со высокой эффективностью предупреждать или корригировать этот синдром. Высокий уровень летальности пациентов связан ни с самим фактом возникновения данного синдрома, а с его исходом – полиорганной недостаточностью. Этим объясняется необходимость изучения такого вопроса, как предотвращение прогрессирования синдрома эндогенной интоксикации. Особенно актуальна эта проблема в абдоминальной ургентной хирургии. Это обусловлено тем, что брюшина, несмотря на все свои положительные функции, имеет свойство к быстрой резорбции из брюшной полости в кровь токсических продуктов, которые образуются в больших количествах при ургентной хирургической патологии. Быстро нарастающая концентрация токсических субстанций в крови приводит к истощению компенсаторных возможностей органов системы детоксикации организма. Поэтому большие усилия исследователей направлены на разработку различных детоксикационных схем. В этом направлении имеются определенные успехи. Однако еще нередки случаи прогрессирования синдрома эндогенной интоксикации и на фоне применения современных

схем терапии. Одним из нерешенных направлений указанной проблемы является отсутствие знаний по установлению ассоциаций между катаболическими процессами и состоянием органов детоксикационной системы с агентами, которые обладают способностью угнетать функциональную активность органов детоксикации. Их множество. Но одними из основных, безусловно, являются те, которые в первую очередь влияют на структурно-функциональное состояние биомембраны. Известно, что в их ряду наиболее значимыми являются перекисное окисление мембранных липидов и активизация фосфолипаз. Такого рода ассоциативные сведения, и с этим следует согласиться с автором, позволят в целом аргументировано установить значимость этих механизмов не только в пато- и танатогенезе ургентной патологии живота, но и разработать наиболее оптимальные схемы их своевременной коррекции.

Научная новизна работы

Автором на основе клинико-лабораторных и экспериментальных исследований доказано, что развитие синдрома эндогенной интоксикации при ургентной патологии живота в начальные сроки болезни в большей степени обусловлено катаболическими процессами, позднее – снижением детоксикационной способности организма на фоне стабилизации или даже снижения катаболических явлений.

В работе доказано, что эндогенная интоксикация организма при острых заболеваниях живота связана не только и не столько с инфекцией, сколько с выраженностью процесса перекисного окисления мембранных липидов и активностью фосфолипаз. Особенно высока значимость этих процессов в начальные сроки заболевания. Такого рода закономерность установлена при болезнях, протекающих преимущественно с асептическим острым воспалением, так и гнойным.

Установлено, что при острой патологии органов брюшной полости вне зависимости от характера воспалительного процесса в развитии синдрома эндогенной интоксикации важное значение отводится не только поражению

печени и почек, но и кишечника. Отмечено, что энтеральный компонент эндотоксикоза регистрируется вне зависимости от характера воспалительного процесса брюшной полости, причем в самые ранние сроки.

Показано, что темп развития синдрома эндогенной интоксикации определен характером патологии: при остром тяжелом панкреатите (асептическое воспаление), остром гнойном распространенном перитоните (гнойное воспаление) резкое повышение уровня токсических продуктов в крови в самые ранние сроки сопряжено с резким повышением активности перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипаз.

Доказано, что функциональная депрессия органов детоксикационной системы в случаях прогрессирующего увеличения токсических продуктов в крови при исследованных болезнях возникает через 3 суток и связано с большим увеличением активности в плазме крови фосфолипаз и ростом интенсивности липопероксидации. Экспериментально доказано увеличение активности указанных агентов и в самих тканевых структурах печени, почек и кишечника.

Выявлено, что поражение органов детоксикационной системы с существенным угнетением функционального состояния возникает при запредельном увеличении активности фосфолипаз и интенсивности ПОЛ. При указанной активности триггерных агентов в тканевых структурах органов детоксикационной системы происходит существенная модификация состава фосфолипидного бислоя мембран клеток — мембранодестабилизирующие явления, которые и являются основой напряженности в работе и развитии их функциональных расстройств.

Клинико-лабораторными и экспериментальными данными показано, что основу патогенеза развития синдрома эндогенной интоксикации в ранние сроки ургентных заболеваний живота вне зависимости от характера воспалительного процесса составляют мембранодестабилизирующие (мембранодеструктивные) процессы, приводящие к усилению

катаболических явлений и, как следствие, продукции токсических веществ (наводнению организма токсическими веществами).

Кроме того автором на основе оценки показателей эндогенной интоксикации и активности основных мембранодестабилизирующих агентов разработаны оригинальные способы прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции при ургентных болезнях живота и способ оценки течения раннего послеоперационного периода у больных ургентными болезнями живота. Эти способы позволяют прогнозировать течение заболевания и развитие осложнений с высокой степенью достоверности вне зависимости от воспалительного процесса брюшной полости.

Кроме того на основе полученных сведений по патогенезу синдрома эндогенной интоксикации, автором разработан новый подход в лечении больных острой хирургической патологией органов брюшной полости в ранние сроки, направленный на предотвращение избыточной активности фосфолипаз и липопероксидации, что позволяет уменьшить явления эндогенной интоксикации катаболического характера и меньшее поражение органов детоксикационной системы.

Практическая значимость

Данная диссертация носит отчетливую практическую направленность, она демонстрирует решение проблемы лечения больных с синдромом эндогенной интоксикации с использованием препаратов, улучшающих функциональное состояние органов детоксикации, а также снижающих активность ПОЛ и фосфолипаз. Данный алгоритм демонстрирует свою высокую эффективность и будет полезен хирургам.

Важным пунктом так же является то, что в начальные сроки ургентной абдоминальной патологии, как показал автор, выраженность эндогенной интоксикации определяется в большей мере катаболическими процессами, а в поздние – большее значение начинает отдаваться снижению детоксикационной способности организма. Эти сведения имеют прикладное значение, так как с их помощью возможно прогнозирование течения

процесса интоксикации и своевременной ее коррекции. Разработанные автором способы прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции имеют высокие показатели чувствительности и специфичности, что доказывает их эффективность.

Подчеркивает практическую значимость результатов 3 патента РФ на изобретение.

Степень и достоверность результатов работы

Проведен анализ материалов собственных исследований, включающих пациентов с urgentными абдоминальными заболеваниями, осложненными эндотоксикозом и экспериментальные исследованиями.

Объем материала проведенного исследования достаточен для обоснования основных положений и выводов по рецензируемой работе. Статистическая обработка результатов исследования проведена с применением широкого спектра статистических методов и обуславливает их достоверность. Автореферат и 24 научные работы, 17 из которых опубликованы в журналах, реферируемых ВАК, полностью отражают основное содержание диссертации и защищаемые положения.

Структура, объем и содержание работы

Диссертация В.В. Васильева является законченным самостоятельным научным исследованием, построена в общепринятом стиле, изложена на 267 страницах текста стилистически грамотным языком. Работа состоит из 8 глав, 6 из которых отражают результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертационное исследование очень наглядно проиллюстрировано – содержит 57 таблиц и 84 рисунков.

Во введении обоснована актуальность исследования, определены его цель и задачи, отражена научная новизна работы, представлены положения, выносимые на защиту. Указаны данные по апробации научного исследования и внедрению его результатов, а также список работ автора по данной тематике.

Обзор литературы (глава 1) включает 279 работ отечественных и иностранных авторов, и дает полное представление о современном состоянии теоретических и практических сторон проблемы. Автор провел тщательный анализ причин, генеза, диагностики и лечения хирургических патологий, сопровождающихся синдромом эндотоксикоза, а также, подробно изложил моменты патогенеза самого синдрома, описал диагностические маркеры, современные методы коррекции. Тщательное изучение представленной литературы убедительно подтверждено корректным цитированием.

В главе 2 представлены данные о материалах и методах исследования. Представлен дизайн самого научного исследования. Приведены данные о методиках исследования и статистической обработки полученных результатов.

В главе 3 проведен анализ выраженности синдрома эндотоксикоза у больных с преимущественно асептическим поражением и у больных с гнойной патологией брюшной полости. Автором поэтапно изучено отклонение маркеров эндотоксикоза, установлены некоторые закономерности и причинно-следственные связи в развитии синдрома эндогенной интоксикации.

В главе 4 изложены результаты подробного анализа функционального состояния органов детоксикации при асептических и гнойных патологиях живота. Автор делает акцент на факт, что выраженность функциональных изменений зависит от характера и распространенности воспалительного процесса. Представлен весьма интересный для науки факт, что поражение органов детоксикационной системы вне зависимости от характера воспалительного процесса возникают на поздних этапах, а на начальных сроках эндотоксемия в основном обусловлена катаболическими явлениями.

Глава 5 посвящена динамике показателей липопероксидации и фосфолипазной активности при ургентных болезнях живота. Автор отмечает важный момент, что уже на самых ранних этапах патологии наблюдается активизация процессов перекисного окисления липидов и фосфолипаз.

Важно то, что при этом заметный рост активности возникает вне зависимости от характера и выраженности воспаления. Установленная закономерность, безусловно, имеет важное не только академическое, но и прикладное значение.

В главе 6 приводятся результаты экспериментальной части исследования. Автор подробно разбирает полученные данные о функционально-метаболическом статусе детоксикационных органов при моделировании асептического и гнойного воспаления в брюшной полости собак. Автор доказывает, что на самых ранних стадиях патологии в тканевых структурах органов возникают существенные изменения фосфолипидного состава на фоне активизации оксидативного стресса и фосфолипаз. Эксперимент подтверждает факты, полученные в клинике, определяя значимость молекулярных механизмов наводнения организма токсическими веществами в результате мембранодеструктивных процессов и поражения органов детоксикационной системы.

В главе 7 автор представляет способы прогнозирования течения острой хирургической патологии с использованием показателей эндотоксикоза: был предложен индекс прогнозирования течения раннего послеоперационного периода, основанный на исследовании биохимических маркеров. Помимо этого, был представлен индекс прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции, для которого автор предлагает измерять маркеры и оксидативного стресса.

В главе 8 изложены результаты исследования влияния препарата ремаксол на показатели эндотоксикоза, функционального состояния органов детоксикации, а также маркеры ПОЛ и фосфолипаз при ургентной хирургической патологии. По заключению автора, схемы терапии с использованием ремаксол позволили существенно улучшить результаты лечения. Причем положительные результаты получены как в случаях с преимущественно асептическим воспалением, так и с гнойным.

В заключении суммированы основные теоретические положения и полученные в исследовании клинические и экспериментальные результаты.

Выводы диссертации сформулированы четко, объективны, отражают содержание работы. Практические рекомендации являются выполнимыми в клинической практике и могут быть широко использованы хирургами. В целом работа написана грамотно, хорошо проиллюстрирована рисунками и таблицами.

Замечания к научной работе

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации, выводам и практическим рекомендациям нет. В качестве пожелания автору следовало уделить внимание электронной микроскопии, которая позволила бы детально исследовать структуру фосфолипидного бислоя мембран исследованных органов детоксикационной системы, что явилось бы дополнительной доказательной базой возникновения мембранодеструктивных явлений.

В качестве дискуссии предлагаются следующие вопросы:

1. В свете полученных новых сведений по патогенезу эндогенной интоксикации при ургентных болезнях живота, применение каких способов терапии, на Ваш взгляд, более целесообразно в начале болезни и при ее манифестации?

2. В работе впервые представлены сведения о высокой значимости фосфолипаз в патогенезе эндотоксикоза. Какие способы, на Ваш взгляд, наиболее патогенетически обоснованы в борьбе с повышенной фосфолипазной активностью?

Заключение

Диссертация В.В. Васильева «Концептуальные основы и научно-методическое обоснование нового подхода к профилактике прогрессирования эндотоксикоза в ургентной хирургии живота», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является научным квалификационным трудом, в котором автором решается важнейшая проблема современной медицины – установления

патофизиологических механизмов развития синдрома эндогенной интоксикации при острых болезнях живота, а также разработки новых патогенетических подходов в предупреждении его прогрессирования, что на текущий момент имеет важное значение для патологической физиологии.

Работа отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 года № 842, с изменениями и дополнениями от 21. апреля 2016 г. и от 01 октября 2018 г. №1168, предъявляемых к докторским диссертациям, а ее автор В.В. Васильев заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой патологической физиологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А. И. Евдокимова» Минздрава России
доктор медицинских наук (14.03.03 – патологическая физиология)
профессор



Игорь Юрьевич Малышев

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, г. Москва, ул. Бориса Жигуленкова, д.23/1

Тел.: (495) 365-03-25, (495) 365-05-25

Эл. почта: pathophys.msmsu@mail.ru

Подпись Малышева И.Ю. заверяю

22.12.20

УЧЕНЫМ СЕКРЕ
ФГБОУ ВО МГМСУ
Минздрава России
Директор

