

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Васильева Владимира Владимировича на тему: «Концептуальные основы и научно-методическое обоснование нового подхода к профилактике прогрессирования эндотоксикоза в ургентной хирургии живота», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология в диссертационный совет Д 208.072.05 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России

Актуальность проблемы

Эндогенная интоксикация – одна из актуальных проблем современной медицины. Чем же объясняется её актуальность? Ответ прост. Несмотря на современные схемы терапии, в том числе с использованием новейших технологий по детоксикации организма, медики далеко не всегда могут справиться с проявлениями синдрома эндогенной интоксикации, что приводит к тяжелейшим последствиям. Не вызывает сомнений факт, что предотвратить возникновение данного синдрома не представляется возможным и с этим следует смириться. Поэтому перед медициной основной задачей стоит разработка схем лечения по предотвращению прогрессирования этого синдрома, поскольку это дает реальные возможности по предупреждению развития полиорганной недостаточности – основной причины гибели пациентов.

В ургентной абдоминальной хирургии проблема стоит особенно остро. Эндогенная интоксикация лежит в основе основных патогенетических звеньев воспалительного процесса брюшной полости. Стремительный темп ее развития обусловлен высочайшими способностями брюшины всасывать токсины, которые в изобилие продуцируются при гнойно-некротических процессах острых в животе. В результате таких патологических явлений в организме быстро нарастает концентрация токсинов, что приводит к угнетению функционального состояния органов детоксикационной системы, и еще большей эндогенной интоксикации.

Из вышесказанного можно сделать заключение, что решение проблемы возможно при детальном изучении патогенеза эндоинтоксикации, что позволит разработать наиболее патогенетически целесообразные способы коррекции этого тяжелейшего синдрома. Указанному вопросу, имеющему не только теоретическое, но и практическое значение посвящена диссертационная работа В.В. Васильева.

Научная новизна работы

Научная новизна работы весьма объемна. Остановлюсь, на мой взгляд, на основных ее компонентах.

Безусловным одним из основных научных положений, полученных автором в результате многочисленных исследований, является то, что развитие синдрома эндогенной интоксикации при ургентной патологии живота связано в значительной степени с выраженностью процесса перекисного окисления липидов и фосфолипаз. Впервые доказана особенно высокая значимость этих процессов в начальные сроки заболевания.

Указанное дало возможность установить, что в начальные сроки болезни выраженность эндогенной интоксикации обусловлена в большей степени катаболическими процессами, а позднее — снижением детоксикационной способности организма. При этом показано, что на поздних сроках острых патологий живота катаболические явления могут даже снижаться.

Безусловно, важное значение для медицины является и установленный автором факт, что развитие синдрома эндогенной интоксикации сопряжено с поражением не только таких органов детоксикации как печень и почки, но и кишечника, который наряду с воспаленной брюшиной сам становится дополнительным источником токсических веществ, которые в изобилие образуются в просвете кишечника. При этом доказано, что нарушение биологической негерметичности кишечной стенки происходит при всех исследованных патологиях, причем а самые ранние сроки.

В работе представлены точные значения показателей интенсивности липопероксидации и активности фосфолипаз, при которых отмечались существенные проявления интоксикационного синдрома и поражение органов детоксикационной системы. Впервые доказана важнейшая роль в этом процессе активация фосфолипаз.

Автором было установлено, что темп развития синдрома интоксикации обуславливается характером патологии. При таких заболеваниях, как острый тяжелый панкреатит и острый распространенный гнойный перитонит, возникают резкие скачки оксидативного стресса и фосфолипаз.

Одним из итогов проведенной работы явились разработанные способ прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции при ургентных болезнях, способ оценки течения раннего послеоперационного периода у больных ургентными болезнями живота. В основе их расчета легли показатели эндотоксикоза, мембранодестабилизирующих явлений, оцененных в динамике. Приоритет оригинальных разработок автора закреплен 3 патентами РФ на изобретение.

Проведено исследование, позволило под другим углом подойти к определению стратегии коррекции эндогенной интоксикации.

В итоге, автором была подведена концептуальная основа нового подхода к профилактике прогрессирования эндотоксикоза, основанная на своевременном применении препаратов, обладающих способностью к корректировать избыточную активность оксидативного стресса и фосфолипаз, которые, как было сказано выше, приводят к катаболическим процессам и угнетению функционального статуса органов детоксикационной системы.

Степень достоверности результатов работы

Работа выполнена на достаточном клиническом материале – 162 пациента с ургентной патологией живота и экспериментальных исследований – на 30 животных. В работе использованы современные лабораторно-инструментальные методы исследования. Дизайн работы логичен, использованный арсенал методов исследования позволил полноценно решить

поставленные задачи. Достоверность результатов подтверждается большим спектром современных статистических методов с использованием новейшего технического обеспечения для обработки цифрового материала.

Практическая значимость результатов диссертации и возможные конкретные пути их использования

При знакомстве с диссертацией отметим, что работа наряду с академическим имеет важнейшее и практическое значение.

Проведенное исследование показывает эффективность предложенных лечебных алгоритмов и способов прогнозирования, которые позволят существенно улучшить результаты лечения больных с ургентной патологией, осложненной синдромом эндотоксикоза.

Показанная эффективность предупреждения прогрессирования синдрома эндогенной интоксикации при применении препаратов, корректирующих избыточную активность оксидативного стресса и фосфолипаз, может позволить внедрить её в работу хирургических отделений больниц, занимающихся вопросами лечения пациентов с синдромом эндотоксикоза, научный процесс кафедр хирургии и патофизиологии. Очень перспективным направлением исследований являются предложения автора по медикаментозному улучшению функционального состояния органов детоксикации и борьбы с катаболическими явлениями с целью повышения качества лечения ургентных пациентов.

Оценка содержания работы

Работа изложена на 267 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы (1-я глава), материалов и методов исследования (2-я глава), результатов собственных исследований (6 глав), обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 279 отечественных и иностранных источников. Работа содержит 57 таблиц, 84 рисунка.

В разделе «Введение» автор описывает актуальность, научную новизну, практическую значимость проблемы, основные положения. Автор

уточняет, что тема эндотоксикоза довольно проработанная, но, не смотря на многие современные точки зрения, результаты лечения таких больных неутешительные. Автор также приводит список научных трудов (со своим участием), затрагивающих данный вопрос.

В главе **«Обзор литературы»** автором тщательно проанализированы современные взгляды на проблемы причин, генеза, диагностики и лечения многих хирургических патологий, сопровождающихся синдромом эндотоксикоза. Автор указывает, что эндотоксикоз также может сопровождать нехирургические заболевания, такие как ОРВИ и показывает корреляцию между скоростью развития симптомокомплекса и тяжестью заболевания. Подробно изложены моменты патогенеза самого синдрома, сделан уместный акцент на специфических его маркерах, современных медицинских и немедицинских методах коррекции. Нужно отметить, что обзор литературы проведен с корректным цитированием по образцу «автор – год».

В **«Главе 2»** приведена структура исследования. В разделе **«Клиническая часть»** автор делит больных на 7 групп, 3 из которых включали пациентов, у которых острая ургентная патология не сопровождалась гнойными воспалительными явлениями в животе, 2 – с гнойными изменениями, 1 состояла из пациентов с острым тяжелым панкреатитом и 1 – с распространенным перитонитом. Все группы были сопоставимы между собой. Экспериментальная часть проводилась на 2 группах собак.

В целом построение исследований определено таким образом, что позволяет четко проследить в динамике течение синдрома эндогенной интоксикации вне зависимости от характера воспалительного процесса. Это позволило установить не только его временные особенности проявлений, но и обосновать целесообразные схемы терапии.

В **«Главе 3»** автор раскрывает сведения о выраженности синдрома эндотоксикоза при остром панкреатите, остром катаральном холецистите,

острой спаечной кишечной непроходимости, а также при гнойно-воспалительных заболеваниях брюшной полости. Автором проведено сравнение показателей эндогенной интоксикации с нормой на разных этапах наблюдения. Было установлено, что подавляющее большинство показателей отличались от нормы перед операцией, но наибольшее отличие наблюдалось в первые сутки после нее.

В «Главе 4» проведен подробный анализ функционального статуса органов детоксикации при аналогичных патологических состояниях. Были рассмотрены биохимические показатели печени и почек, установлены закономерности изменений показателей в динамике.

Автором сделан акцент на то, что выраженность функциональных изменений зависит от характера и распространенности воспалительного процесса в брюшной полости. Отмечу, что диссертант доказывает, что вне зависимости от патологии нарушения функционального статуса органов детоксикации возникают не сразу.

В «Главе 5» исследуется динамика показателей оксидативного стресса и фосфолипидной активности при ургентных заболеваниях, сопровождающихся преимущественно асептическим воспалительным процессом и заболеваниях гнойного характера. В итоге автор отмечает, что уже на самых ранних этапах патологии отмечается существенная активизация перекисного окисления липидов и фосфолипидов, при этом заметный рост активности этих процессов возникает вне зависимости от характера и выраженности воспаления.

«Глава 6» посвящена результатам эксперимента на собаках. Автор подробно разъясняет полученные данные касательно функционально-метаболического статуса органов детоксикационной системы при моделировании острого панкреатита и острого перитонита, а в заключение указывает, что в тканевых структурах исследованных органов детоксикационной системы возникают существенные изменения фосфолипидного состава, причем на самых ранних стадиях. Это подкрепляет

указанные в 5 главе данные, что эти процессы играют весомую роль в патогенезе развития эндогенной интоксикации вне зависимости от характера воспалительного процесса.

В «Главе 7» представлены способы прогнозирования течения ургентных заболеваний на основе показателей эндогенной интоксикации и показателей липопероксидации. Автором предложен индекс прогнозирования течения раннего послеоперационного периода, основанный на использовании биохимических данных и показателя лейкоцитов. Также автор показал расчет индекса прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции, в котором во внимание берутся индекс токсичности и маркеры оксидативного стресса. Для обоих способов автор предлагает удобную оценочную шкалу, позволяющую оценить прогноз и подобрать соответствующую терапию максимально быстро и адекватно.

В «Главе 8» автором изучена эффективность включения препарата ремаксол. Автор указывает на то, что и выраженность синдрома эндогенной интоксикации, и активность окислительного стресса и фосфолипаз на поздних этапах наблюдения были значительно ниже в группе с использованием комплексной терапии, а функциональный статус органов детоксикационной системы был лучше и у группы с преимущественно асептическим воспалением, и у группы с гнойным воспалением. Указанное позволило автору показать высокую значимость активности липопероксидации и фосфолипаз в патогенезе синдрома эндогенной интоксикации.

Анализ диссертации показал, что заявленные цель и задачи исследования в целом выполнены.

В заключении автор подводит итог к совокупности предыдущих глав.

Выводы носят обоснованный характер, соответствуют поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации отражают полученные результаты.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Публикации

Основное содержание диссертации и защищаемые положения с достаточной полнотой представлены в 24 научных работах, 17 из которых опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для кандидатских и докторских диссертаций, а из них 6 – в изданиях, индексируемых в базе данных Scopus и Web of Science. Отмечу, что автором получены 3 патента на изобретения РФ.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации, выводам и практическим рекомендациям нет. Отдельные стилистические погрешности не снижают ее научной и практической значимости.

При рецензировании работы возникло несколько вопросов:

1. В большинстве научных работ представлено, что гнойное воспаление вызывает большую эндогенную интоксикацию. В Вашей работе мы не находим больших различий. Почему?

2. Как Вы считаете, возможно ли проявления катаболических явлений вне очага воспаления?

3. Имеется ли взаимосвязь между катаболическими явлениями в очаге поражения и в тканевых структурах органов детоксикации?

Заключение

Диссертация Васильева Владимира Владимировича «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 самостоятельным, законченным, квалификационным трудом, в котором решена крупная научная проблема по установлению патогенеза прогрессирования эндогенной интоксикации при ургентной патологии живота на основе симбиоза сведений по катаболическим процессам и утрате

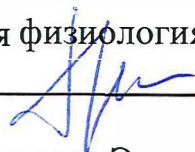
детоксикационной способности организма вследствие мембранодеструктивных явлений, что в целом позволило установить концептуальные основы для нового подхода к профилактике прогрессирования эндотоксемии. Указанное имеет важное значение для современной патологической физиологии.

По актуальности темы, объему исследований, научной новизне и практической значимости результатов диссертационная работа Васильева В.В. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями и дополнениями от 21. апреля 2016 г. и от 01 октября 2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – «патологическая физиология».

Официальный оппонент

Заведующая лабораторией
доклинических
исследований ГБУЗ МКНЦ
имени А.С. Логинова ДЗМ
доктор медицинских наук

(14.01.16 – патологическая физиология,
14.00.36 – аллергология)



Трубицына Ирина Евгеньевна

Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр.6

Тел.: +7 (495) 304-30-39. Эл. почта: info@mknc.ru

Подпись д.м.н. И.Е. Трубицыной заверяю.

Ученый секретарь ГБУЗ МКНЦ

имени А.С. Логинова ДЗМ к.м.н.

25.12.2020 г.



Т.А. Косачева