

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Натальского Александра Анатольевича на диссертационную работу Сиявиной Кристины Михайловны «Оптимизация гепатопротекции в раннем послеоперационном периоде при механической желтухе неопухолевого происхождения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет 21.2.053.01 при ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 3.1.9 Хирургия

### Актуальность работы

Вопросы лечения механической желтухи до сих пор наиболее значимы и представляют собой отдельную проблему в современной хирургии, требующую изучения. Одним из наиболее сложных вопросов является эндогенная интоксикация с развитием печеночно-клеточной недостаточности. Основным направлением борьбы с эндогенной интоксикацией и прогрессированием гепатодепрессии является применение миниинвазивных вмешательств на внепеченочных путях. Здесь в настоящее время получены весьма обнадеживающие результаты. Однако их применение ограничено сложностью хирургических вмешательств и поступлением больных с запущенной формой механической желтухи. У таких пациентов возможно применение открытых хирургических вмешательств, при которых усугубление течения раннего послеоперационного периода определяется и большой операционной травмой тканей брюшной стенки в области оперативного доступа. В этих ситуациях определяется явная необходимость в разработке и внедрении инновационных схем консервативной терапии, что возможно при детальном изучении механизмов болезни, особенно по отношению поражения печени.

Все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности темы диссертационного исследования К.М. Синявиной, целью которого и явилось улучшить результаты лечения больных механической желтухой неопухолевого происхождения, путем разработки оптимальных схем терапии по предупреждению прогрессирования гепатодепрессии.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

Научная новизна представленной диссертационной работы соискателем не вызывает сомнений. Данная работа важна для современной абдоминальной хирургии, так как предлагает решение одной из самых обсуждаемых проблем – коррекции механической желтухи неопухолевого генеза, запускающей каскад реакций, ведущих к гепатодепрессии и, как следствие, эндогенной интоксикации.

Автором представлены материалы по изучению функциональных показателей печени, микроциркуляции и расстройств гомеостаза до и после декомпрессии желчевыводящих путей. Автор дает сравнительную оценку этих показателей и на их основе разрабатывает способ прогнозирования течения механической желтухи в раннем послеоперационном периоде.

В работе показано, что течение раннего послеоперационного периода у больных механической желтухой связано с состоянием гепатодепрессивных агентов. После восстановления пассажа желчи при использовании стандартизированной терапии происходит длительное восстановление функционального состояния печени, что во многом определено недостаточным ее влиянием на патогенетически значимые звенья.

Предложено включение в комплексное лечение лазерной терапии и ремаксала, эффект которых продемонстрирован в положительной динамике течения послеоперационного периода.

Подчеркну, что такого рода исследования выполнены у больных, которым выполнялись открытые виды вмешательств.



Автором клинико-лабораторно доказано, что включение в комплексное лечение лазерной терапии и ремаксолола оптимизирует течение раннего послеоперационного периода за счет его способности быстро и результативно корректировать избыточные явления перекисного окисления липидов и фосфолипазной активности. Это приводит к ускорению темпов положительной динамике лабораторно-инструментальных показателей.

Детальное изучение в динамике ряда лабораторно-инструментальных показателей позволило автору прогнозировать динамику восстановления функционального состояния печени, что легло в основу разработки алгоритма диагностики и лечения больных с механической желтухой неопухолевого происхождения (патент).

Достоверность полученных научных результатов и выводов базируется на достаточном объеме клинико-лабораторных показателей, современных методах исследования и статистической обработке данных. Полученные результаты исследования проанализированы согласно принципам доказательной медицины с помощью современных методов статистики.

Полученные выводы и практические рекомендации также достоверны, так как вытекают из полученных результатов.

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

Обоснованность научных положений определяется достаточным объемом проведенных клинико-лабораторно-инструментальных исследований, примененными современными информативными методами исследования, статистической достоверностью полученных данных, использованием критериев доказательной медицины. Полнота и глубина собственного материала в достаточной мере обосновывает выводы и рекомендации, вытекающие из полученных автором диссертации результатов.

### **Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

Результаты проведенных исследований доказывают значимость ряда триггерных механизмов, в частности оксидативного стресса, активизации фосфолипазных систем в поражении печени при механической желтухе, что определяет направления поиска наиболее целесообразных схем восстановления функционального состояния органа. В этой связи патогенетически эффективной, как показали результаты научного труда, оказалось квантово-метаболическая терапия, которая обладает способностью корректировать пусковые механизмы, тем самым уменьшать явления гепатодепрессии. Полученные данные могут явиться базой для проведения дальнейших научных исследований, направленных на поиск наиболее эффективных схем гепатопротекции при механической желтухе в зависимости от выраженности поражения органа.

Полученные автором результаты рекомендуется использовать в практической деятельности хирургических отделений, а теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе при обучении студентов и ординаторов медицинских ВУЗов.

### **Оценка содержания диссертации**

Работа изложена на 163 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 229 отечественных и 81 иностранных источников. Работа хорошо иллюстрирована и содержит достаточное количество (22) таблиц и рисунков (48).



Дизайн исследования был смоделирован с учетом цели и поставленных задач и включал клинико-лабораторные исследования больных механической желтухой.

Первая и вторая главы традиционны и содержат все необходимые сведения, включая цель и задачи работы, материал и методы исследования.

В главах собственных исследований (третья-пятая) при детальном изучении компонентов расстройства функционального состояния печени у больных механической желтухой показано, что уже на самых ранних сроках послеоперационного периода возникали выраженные изменения, что в первую очередь выразилось в показателях билирубина, трансаминаз, мочевины и креатинина. В эти сроки имелись яркие признаки оксидативного стресса на фоне значительной активизации фосфолипаз. Такое состояние триггерных агентов явилось явной предпосылкой возникновения мембранодестабилизирующих явлений, что, безусловно, явилось значимым для поражения различных органов и систем, поскольку такого рода явления охватывали весь организм больного.

Автором отмечено, что у больных механической желтухой происходят значимые расстройства гомеостаза, центральным звеном которых является печень, данный факт подтверждается анализом её функционального статуса, микроциркуляция и ряд гомеостатических показателей, в частности эндогенной интоксикации, микроциркуляции, оксидативного стресса и фосфолипазной активности. Полученные данные указывают, что одним из важнейших триггерных механизмов гепатодепрессии является расстройства липидного метаболизма.

В работе обосновывается необходимость совершенствования схем лечения в раннем послеоперационном периоде. Автор обосновывает использование лазерной терапии и гепатопротектора ремаксолола.

Результаты работы показали правильность выбора. Достоверный благотворный эффект комплексной терапии регистрировался через 2-3 суток

после хирургического вмешательства. Положительную динамику можно оценить по показателям как эндогенной интоксикации, так и по показателям интенсивности процессов перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы А2. Данные объясняют положительный клинический эффект схемы лечения с включением лазерной терапии и ремаксола. Такая схема терапии охватывает весь спектр исследованных показателей гомеостаза, позволяя добиться ускоренного восстановления функционального статуса печени.

Автор, анализируя течения раннего послеоперационного периода, выявил благоприятное влияние разработанной схемы лечения на весь организм в целом. По результатам анализа была выявлено сокращение температурной. Отмечено сокращение времени восстановления функции кишечника и др. Важнейшим итогом явилось существенное уменьшение осложнений: несостоятельности швов анастомоза, раневых осложнений, послеоперационного панкреатита и пневмонии. Важным итогом работы явилось заметное сокращение пребывания больных механической желтухой неопухолевого происхождения в стационаре.

При анализе многочисленных исследованных показателей гомеостаза выявлено, что ряд из них отличаются высокой лабильностью и достаточно «чутко» отражают характер течения болезни после хирургических вмешательств. В этой связи автором предложен способ оценки интенсивности системной воспалительной реакции, который по ряду признаков позволяет оценить не только ее проявления по выраженности синдрома эндогенной интоксикации, но и установить активность механизмов, пролонгирующих ее – выраженность триггерных агентов мембранодеструктивных процессов – одного из источников продукции токсинов. Особенностью способа является и то, что он определяет факт вероятности прогрессирования синдрома не только в текущий момент, но и прогнозирования его в ближайшие сроки



В работе представлен и обоснован один из возможных компонентов оптимизации течения раннего послеоперационного периода – воздействие на катаболические процессы – один из составляющих синдрома системного воспалительного ответа. Положительный эффект применения мембранопротектора ремаксолола у больных механической желтухой в раннем послеоперационном периоде подтверждает указанное. Его использование существенно уменьшает проявления хирургической агрессии.

Выводы соответствуют полученным результатам, отражают решение поставленных научных задач. Практические рекомендации дают четкое представление о возможностях реализации полученных результатов в практике.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, 5 из них в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, получен 2 патент РФ на изобретение.

Данные диссертации уже активно применяются в практической деятельности хирургических отделений и используются в учебном процессе на кафедре факультетской хирургии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации. Принципиальных замечаний к диссертационной работе не возникло. Работа была бы более демонстративной при включении в нее данных УЗИ, КТ и МРТ, интраоперационных фотографий. В работе, на мой взгляд, требовалось провести более подробный анализ послеоперационных осложнений.

Возникли следующие вопросы:

1. Вы отмечаете на странице 64, что при синдроме механической желтухе наблюдаются существенные расстройства гемостаза в виде гипокоагулемии и гипофибринолиза. При этом в разделе «Материалы и методы» на странице 41, где расписана консервативная терапия, гемостатические препараты не указаны. С чем это связано?

2. Были ли летальные исходы в ходе исследования? Основные причины летальности при синдроме механической желтухи неопухолевого генеза?

3. Какие осложнения вы наблюдали в раннем послеоперационном периоде? Как предложенная схема терапии с включением лазеротерапии и ремаксола влияет на профилактику и коррекцию ранних послеоперационных осложнений?

4. Какие перспективы развития темы исследования вы видите в будущем? Можно ли использовать лазеротерапию в сочетании с ремаксолом у больных механической желтухой опухолевого генеза?

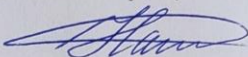
#### **Заключение о соответствии диссертации критериям**

##### **«Положения о присуждении ученых степеней»**

Таким образом, диссертационная работа Синявиной Кристины Михайловны на тему «Оптимизация гепатопротекции в раннем послеоперационном периоде при механической желтухе неопухолевого происхождения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной медицины по улучшению результатов лечения больных механической желтухой на основе оптимизации схем гепатопротекции за счет рационального использования физио- и медикаментозной терапии, что, несомненно, имеет важное значение для хирургии.



Представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Синявина Кристина Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук (14.01.17 – Хирургия),  
доцент  Натальский Александр Анатольевич

Подпись д.м.н. Натальского А.А. заверяю:

проректор по научной работе и инновационному развитию  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России  
д.м.н., профессор

 Сучков Игорь Александрович

« 9 » февраля 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, 8(4912) 97-18-01; rzgmu@rzgmu.