

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук профессора Кукоша Михаила
Валентиновича на диссертационную работу Кормишкина Александра
Евгеньевича «Обоснование новых схем предупреждения
тромбогеморрагических осложнений на ранних стадиях острого
панкреатита» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.17. – хирургия

1. Актуальность выполненного исследования

Острый панкреатит наряду с острым аппендицитом и острым холециститом по частоте занимает первое место среди острых заболеваний брюшной полости и если в связи с развитием новых технологий лечения послеоперационная летальность от острого аппендицита и острого холецистита приближается к нулю, то летальность при панкреонекрозе составляет 17-19 %, а при гнойных осложнениях панкреонекроза и аррозивных кровотечениях достигает 80-90%. Поэтому диссертационная работа аспиранта А. Е. Кормишкина посвящена весьма актуальной проблеме абдоминальной хирургии - лечению острого панкреатита на ранних стадиях его развития.

До настоящего времени одной из важнейших проблем современной абдоминальной хирургии является профилактика тромбогеморрагических осложнений при остром панкреатите, оказывающих большое влияние на прогноз заболевания, а также являющихся одной из основных причин высокой летальности при тяжелой форме острого панкреатита.

Известно, что уже на ранних стадиях острого панкреатита проявляются расстройства в системе гемостаза, возникающие на фоне активации ферментов поджелудочной железы с последующим повреждением кровеносных сосудов. При этом также наблюдается снижение скорости кровотока в капиллярах и ухудшение реологических свойств крови. Большую роль в развитии нарушений в системе гемостаза оказывает активация

процессов перекисного окисления липидов. На фоне вышеуказанных процессов страдает и главный орган регулирующий процессы гемостаза в организме – печень.

Таким образом, учитывая патогенез заболевания, вполне обоснованным является включение в комплексную терапию острого панкреатита антикоагулянтов для коррекции возникших тромбгеморрагических нарушений. Однако антикоагулянты не способны воздействовать на пусковые звенья данных нарушений, поэтому актуально включение в схему лечения и антиоксидантных препаратов, обладающих мембраностабилизирующим действием и способных изменять состояние системы гемостаза. Этим вопросам и посвящена представленная диссертационная работа.

2. Достоверность и новизна результатов диссертации

Диссертационное исследование, проведенное А.Е. Кормишкиным, обосновывает механизмы воздействия антиоксидантов на пусковые механизмы тромбгеморрагических осложнений при тяжелой форме острого панкреатита в клинике и эксперименте. Ранее хирурги не располагали сведениями об эффективности включения антиоксидантов в комплексную терапию у больных острым панкреатитом. Достоверность проведенного исследования соответствует критериям доказательной медицины.

Одними из важнейших элементов научной новизны следует признать следующие:

- автором установлено, что уже на начальных стадиях острого панкреатита в ткани печени на фоне активации процессов перекисного окисления липидов возникают гемостатические нарушения, проявляющиеся развитием гиперкоагуляции и угнетением процессов фибринолиза;

- в работе убедительно показана эффективность антиоксидантной терапии в предупреждении коагуляционных нарушений как в тканевых структурах печени, так и непосредственно в крови;

- в исследованиях соискателем отражена взаимосвязь эффективности антиоксидантной терапии и сроков применения препарата, доказано более значимое положительное влияние ремаксола при его применении в первые двое суток от начала заболевания.

3. Ценность для науки и практики результатов работы, возможные конкретные пути их использования

Впервые обоснован, разработан, применен в эксперименте и клинике новый метод предупреждения тромбогеморрагических осложнений на ранних стадиях острого панкреатита, в том числе с явлениями нарастающей печеночной недостаточности, основанный на включении в комплексную терапию антиоксидантов.

Автором установлен выраженный патогенетический эффект антиоксидантной терапии в профилактике нарушений в системе гемостаза, основанный на мембраностабилизирующим и гепатопротекторном эффекте изучаемого препарата, что, безусловно, является основанием для рекомендации этого нового способа для внедрения в практику.

Общая характеристика работы, оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу, изложена на 172 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы (1-я глава), материалов и методов исследования (2-я глава), результатов собственных исследований (третья, четвертая и пятая главы), обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 286 отечественных и иностранных источников. Работа содержит 31 таблицу и 76 рисунков. Но, к сожалению, отсутствует рисунок полученного в эксперименте панкреонекроза.

Во **введении** автором отражена актуальность настоящего исследования, цель и задачи, а также научная новизна представленного исследования и положения, выносимые на защиту.

Первая глава - обзор литературы. В ней соискатель весьма обширно осветил состояние проблемы в современной специальной литературе и сделал акценты на нерешенных вопросах, в частности об отсутствии сведений по эффективности антиоксидантной терапии при профилактике тромбогеморрагических осложнений у больных острым панкреатитом.

Вторая глава посвящена изложению материалов и методов выполненного исследования. Материалы о критериях включения в исследование, характеристиках групп сравнения, обосновании их сопоставимости традиционны и в целом возражений не вызывают.

В процессе исследования использованы клинические, рутинные и современные лабораторные и инструментальные методы исследования. Обоснованы корректные методы статистической обработки в соответствии с принципами доказательной медицины.

В работе применялись современные методики, позволяющие оценить показатели тканевого и гуморального компонентов системы гемостаза, процессы перекисного окисления липидов, активность фосфолипазы A_2 , показатели функционального состояния печени.

Экспериментальное исследование выполнено на 48 взрослых беспородных собаках, разделенных на 4 группы. Моделирование острого панкреатита производилось по методике В.М. Буянова и др. (1989) путем введения аутожелчи в паренхиму поджелудочной железы.

Клинико-лабораторные исследования проведены 43 больным, разделенных на две группы: получающие стандартную терапию и терапию с включением ремаксола.

В третьей - четвертой главах представлены основные результаты исследования. Автором показано, что выбранная экспериментальная модель адекватна для решения поставленных задач, что подтверждается как морфологическими изменениями в поджелудочной железе в виде развития очагового панкреонекроза, так и изменениями биохимических показателей: повышение альфа-амилазы, активности фосфолипазы A_2 и др.

Диагностированы изменения в тканевом и гуморальном компонентах гемостаза в виде гиперкоагуляционных нарушений и угнетении фибринолиза. Выявлены изменения и функциональное состояние печени.

Автором проведено сравнение эффективности антикоагулянта фраксипарина и антиоксиданта ремаксолола на профилактику тромбогеморрагических осложнений. Установлено, что оба препарата влияют на систему гемостаза, функциональное состояние печени, процессы перекисного окисления липидов. Однако ремаксолол в большей степени влиял на тканевый компонент гемостаза, так как обладая мембраностабилизирующими свойствами, подавлял процессы ПОЛ и активность фосфолипазы А₂, активирующие гемостатические нарушения в ткани печени. В тоже время фраксипарин эффективно купировал явления гиперкоагулемии и угнетения фибринолиза в плазме крови, существенно меньшее влияние оказывал на тканевый компонент. Кроме того, была установлена большая эффективность применения ремаксолола в первые двое суток от начала заболевания.

В пятой главе отражены результаты клинической части исследования. Было выявлено, что включение ремаксолола в стандартизированную терапию тяжелого панкреатита позволяло стабилизировать функциональное состояние печени путем уменьшения выраженности интенсивности свободно-радикальных процессов липоперекисления, снижало выраженность явлений эндогенной интоксикации, корригировало нарушения в системе гемостаза.

В обсуждении автор проводит корректный анализ полученных клиничко-лабораторно показателей, что в последующем явилось основанием для заключения о полноценном решении поставленных цели и задач работы, а в последующем – и формирования соответствующих выводов.

Выводы соответствуют представленным задачам, однако 3-й вывод мне представляется сомнительным в связи с замечаниями по клинической части работы. Практические рекомендации - применять в лечении больных острым панкреатитом препарат «Ремаксолол» обоснованы материалами работы

и не противоречит показанием к его применению у больных с патологией печени.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс в Медицинском институте Мордовского госуниверситета им. Н.П. Огарева.

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

Научные положения, выводы и рекомендации соответствуют поставленным задачам и основаны на результатах экспериментального исследования с адекватной моделью острого панкреатита с развитием тромбогеморрагических осложнений

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 32 научные статьи, из них 5 статей опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационного труда, в нем представлены все основные положения проведенных экспериментальных исследований.

9. Замечания

Принципиальные замечания к клинической части исследования:

1. В главе «Материалы и методы» отсутствуют данные о распределении больных по формам острого панкреатита (интерстициальный, некротический) и степени тяжести острого панкреатита;

2. Не указано, каким именно больным (с какой формой заболевания и какой тяжестью острого панкреатита) проводилась терапия препаратом «Ремаксол», а каким нет;
3. Нет определения таким терминам, как «потенциально тяжёлый острый панкреатит» (стр.9), «предполагаемый очаговый панкреонекроз» (стр.101). Не понятно, была ли верификация диагноза «очаговый панкреонекроз» у больных при КТ с внутривенным контрастированием;
4. Не ясно, для какой группы больных описана стандартная терапия и для какой фазы заболевания: для лёгкого, средней тяжести или тяжелого. Она должна отличаться. Кстати, цефтриаксон не рекомендован для профилактического назначения больным с острым панкреатитом;
5. В работе отсутствуют данные, на основании которых можно было бы судить о клинической эффективности препарата: о сроках купирования органной недостаточности, изменениях общей и послеоперационной летальности, длительности пребывания в палате интенсивной терапии, частоте операций, гнойных осложнениях и проч. в сравниваемых группах.

10. Заключение по работе

Таким образом, с учётом сделанных замечаний по клинической части диссертационной работы А.Е. Кормишкина «Обоснования новых схем предупреждения тромбгеморрагических осложнений на ранних стадиях острого панкреатита», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи обоснованию новых схем коррекции (предупреждения прогрессирования) расстройств в системе гемостаза на ранних стадиях острого **экспериментального** панкреатита.

Диссертационный труд соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства 24.09.2013 № 842 с внесенными

