

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**заведующего кафедрой общей хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Белика Бориса Михайловича на диссертацию Бацикова Хайрулы Абдуганиевича «Роль реперфузионного синдрома и его коррекция при острой кишечной непроходимости», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 - хирургия.**

### **Актуальность темы исследования**

Острая кишечная непроходимость (ОКН) является одной из наиболее сложных и актуальных проблем ургентной абдоминальной хирургии. В Российской Федерации частота встречаемости ОКН составляет 11,9 – 20% от числа всех больных с неотложной абдоминальной хирургической патологией. При этом ОКН занимает 4 место среди всех нозологий в хирургических стационарах, уступая первенство лишь острому аппендициту, острому панкреатиту и острому холециститу. В то же время ОКН по числу умерших больных в абсолютных цифрах занимает лидирующее место в структуре летальности среди всех острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Так, среди умерших от этих заболеваний на долю ОКН приходится почти половина всех летальных исходов. При этом среди больных ОКН преобладают лица трудоспособного возраста, что обуславливает социальную значимость данной проблемы.

Вместе с тем результаты хирургического лечения ОКН до сих пор нельзя признать удовлетворительными, что подтверждается значительным числом тяжелых послеоперационных осложнений и высоким уровнем летальности, не имеющих существенной тенденции к снижению. Частота послеоперационных осложнений колеблется в пределах 11,5-42,4%, а послеоперационная летальность при различных формах ОКН варьирует от 9

до 28,2%. При наиболее тяжелых формах странгуляционного илеуса и ранней спаечной ОКН летальность достигает 20-42%.

До настоящего времени перитонит и эндотоксикоз остаются основными причинами летальных исходов у больных ОКН. Наиболее частой причиной развития перитонита у больных ОКН является прогрессирование некробиотических изменений в оставленной в брюшной полости визуально «жизнеспособной» кишечной петле, подвергшейся длительной ишемии. При этом эндотоксикоз неизбежно сопровождает кишечную непроходимость любой этиологии во всех фазах ее развития, имеет решающее значение в исходе заболевания и является непосредственной причиной летального исхода у 30-50% оперированных больных ОКН.

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения ОКН во многом обусловлены нерешенностью ряда вопросов хирургической тактики, касающихся, прежде всего, методов реабилитации кишки после ее длительной ишемизации и правильного выбора границ резекции кишки при необходимости, а также недостаточной изученностью некоторых сторон патогенеза ОКН, связанных с механизмом развития эндотоксикоза и его реализации на уровне основных жизнеобеспечивающих систем организма.

Одной из главных патогенетических причин, приводящих к формированию и развитию эндотоксикоза при ОКН, особенно в условиях странгуляционного илеуса, является реперфузионный синдром, который возникает сразу же после восстановления кровотока в сегменте кишечника, подвергавшегося до этого длительной ишемии. Реализация этого патологического симптомокомплекса у больных ОКН почти в 70% случаев приводит к летальному исходу. Развитие реперфузионного синдрома обусловлено быстрым «вымыванием» из тканей кишки, подвергшейся длительной ишемии, а затем реперфузии, высокотоксических промежуточных соединений метаболизма, включая продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), и их массивным поступлением в системный кровоток, что приводит к усугублению эндотоксикоза, сопровождается



повреждением основных «органов-мишеней»: легких, печени, почек, сердца и становится главным пусковым механизмом в развитии тяжелых органических расстройств.

Исходя из вышеизложенного, важной задачей является дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития реперфузионного синдрома, а также разработка эффективных методов его коррекции у пациентов ОКН. В значительной мере это также касается вопросов прогнозирования риска развития и ранней диагностики реперфузионного синдрома у больных ОКН. В данной связи работу соискателя, посвященную решению этих вопросов неотложной абдоминальной хирургии, можно считать актуальной и социально значимой.

### **Степень достоверности и новизны результатов исследования**

Диссертационная работа выполнена на достаточном экспериментальном и клиническом материале с использованием адекватных поставленным задачам методов исследования, что позволило автору получить ряд принципиально новых сведений, представляющих не только теоретический интерес, но имеющих прикладное значение.

Экспериментальная часть работы была выполнена на базе НИИ Экологической медицины Дагестанского государственного медицинского университета. Эксперименты выполнены на 25 собаках, у которых создавалась модель странгуляционной ОКН с различной продолжительностью по времени ишемии сегмента тонкой кишки. После ликвидации странгуляции и восстановления кровотока в ишемизированном участке кишки воспроизводилась модель реперфузионного синдрома. При этом автором изучена морфологическая характеристика реперфузионных повреждений, возникающих в тонкой кишке, легких, печени и почках у экспериментальных животных. Также автором детально изучены сопутствующие им биохимические изменения, включая содержание в крови лактата, продуктов ПОЛ и ферментов антиоксидантной системы (АОС), а

также оценены адгезивно-агрегационные параметры системы гемостаза. Кроме того, в условиях эксперимента на животных была изучена динамика изменений системной гемодинамики и внутрибрюшного давления (ВБД) при развитии реперфузионного синдрома. Также в эксперименте на животных были изучены возможности реабилитации сегмента тонкой кишки, подвергшегося длительной ишемии, путем применения умеренной гипотермии с использованием охлажденного раствора гипохлорита натрия и оценена целесообразность проведения антиоксидантной и антикоагулянтной медикаментозной терапии с целью профилактики и коррекции реперфузионного синдрома.

Клиническая часть работы представлена результатами комплексного обследования и лечения 88 пациентов с различными формами ОКН, у которых после ее хирургического устранения отмечалось развитие реперфузионного синдрома. Эти пациенты находились на лечении в Республиканской клинической больнице – центре специализированной экстренной помощи г. Махачкала в период с 2010 по 2017 гг.

Все пациенты по принципу подхода к лечению были разделены на две группы. В I группу (группа контроля) были включены 46 пациентов, у которых после ликвидации ОКН лечение реперфузионного синдрома проводилось с использованием общепринятой традиционной терапии. II группу (основная группа) составили 42 пациента, у которых после устранения кишечной непроходимости с целью коррекции реперфузионного синдрома в программу лечения в раннем послеоперационном периоде, помимо стандартной общепринятой терапии, были дополнительно включены умеренная гипотермия тонкой кишки путем ее фракционного промывания через интестинальный зонд охлажденным раствором гипохлорита натрия, а также внутривенное введение антиоксиданта цитофлавина и антикоагулянта сулодексида.

Результаты, полученные в ходе исследования, обработаны статистически, что дало возможность автору получить объективную и



достоверную информацию. Полученный объем клинического материала позволил соискателю провести качественный сравнительный анализ результатов лечения в обеих группах больных, а также аргументировано сформулировать научные положения, основные выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации.

Научной новизной работы являются полученные автором в ходе экспериментального исследования данные, касающиеся изменений состояния антиоксидантной системы крови и некоторых параметров гемокоагуляции, возникающих в процессе развития реперфузионного синдрома после устранения ОКН. Определена роль окислительного стресса (по сути липидного дистресс-синдрома) и нарушений адгезивно-агрегационных свойств крови в генезе формирования и развития реперфузионного синдрома при ОКН. При этом для оценки активности АОС автором предложен оригинальный антиоксидантный индекс, который рассчитывается как разность между суммарной активностью антиоксидантных ферментов и концентрацией в крови продуктов ПОЛ. Также оригинальны и интересны исследования автора, связанные с изучением динамики изменений содержания лактата в крови и величины ВБД в условиях развития и прогрессирования реперфузионного синдрома. При этом соискателем впервые было показано, что величина антиоксидантного индекса наряду с содержанием лактата в крови и показателем ВБД является объективным диагностическим маркером развития и прогрессирования реперфузионного синдрома после разрешения ОКН. На основании полученных данных, автором впервые была экспериментально обоснована целесообразность применения умеренной гипотермии сегмента тонкой кишки, подвергшегося длительной ишемии, с использованием охлажденного раствора гипохлорита натрия, а также парентерального введения антиоксиданта цитофлавина и антикоагулянта сулодексида с целью профилактики и лечения реперфузионного синдрома после ликвидации ОКН.

Кроме того, заслуживают интерес клинические исследования диссертанта, касающиеся изучения возможностей развития и особенностей течения реперфузионного синдрома у пациентов с различными формами ОЖН. Также следует признать целесообразным предложение автора выделять из общего пула больных ОЖН категорию пациентов с повышенным риском развития реперфузионного синдрома. При этом диссертантом показано, что при прогнозировании риска развития и ранней диагностике реперфузионного синдрома у больных ОЖН наибольшей чувствительностью и специфичностью обладают такие параметры гомеостаза как содержание лактата в крови, уровень ВБД и величина антиоксидантного индекса. Базируясь на результатах экспериментальных исследований, автором в клинических условиях впервые применен комплекс патогенетически обоснованных лечебных мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию реперфузионного синдрома у пациентов ОЖН.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации автором, обоснованы достаточным объемом полученных результатов. Основные данные наглядно представлены в работе в виде таблиц и рисунков (в том числе цветных иллюстраций). Заключение, выводы и практические рекомендации отражают результаты диссертационной работы и логично вытекают из фактических данных, полученных автором в ходе экспериментальных исследований на животных, а также при обследовании и лечении больных с различными формами ОЖН в условиях развития реперфузионного синдрома.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования и конкретные рекомендации по их использованию**

Научная значимость результатов исследования обусловлена детальным изучением патогенетических механизмов формирования реперфузионного



синдрома при ОКН. Диссертантом на экспериментальной модели странгуляционной ОКН было показано, что после разрешения кишечной непроходимости и восстановления брыжеечного кровотока реперфузия тонкой кишки, подвергшейся длительной ишемии, приводит к дальнейшему прогрессированию некротических процессов со стороны слизистой оболочки кишечника, а также сопровождается нарастанием дистрофических и некротических изменений в печени, почках и легких. При этом установлено, что выраженность морфологических изменений в этих органах прямо коррелирует с продолжительностью периода ишемии и достигает наибольшей степени в течение первых двух суток от момента развития реперфузионного синдрома. Автором также выявлена важная патогенетическая взаимосвязь между тяжестью течения реперфузионного синдрома после разрешения ОКН и степенью угнетения активности АОС на фоне резкой интенсификации процессов ПОЛ. Клинические исследования, проведенные автором, показали, что при верификации реперфузионного синдрома у пациентов ОКН наибольшей прогностической и диагностической значимостью обладают такие показатели как концентрация лактата в крови, величина ВБД и уровень антиоксидантного индекса. Использование этих диагностических критериев позволило автору четко стратифицировать категорию больных ОКН с высоким риском развития реперфузионного синдрома.

Автором диссертационного исследования показана патогенетическая целесообразность применения умеренной гипотермии тонкой кишки с использованием охлажденного раствора гипохлорита натрия, а также медикаментозной коррекции (парентеральное введение антиоксидантов и антикоагулянтов) с целью профилактики и лечения реперфузионного синдрома у больных ОКН.

Данная работа имеет существенное значение для экстренной абдоминальной хирургии, так как содержит решение актуальной научной задачи по

выбору эффективного и патогенетически обоснованного метода лечения больных ОКН, сопровождающейся развитием реперфузионного синдрома.

Практическая значимость исследования определяется результатами проведенного клинического анализа, демонстрирующего, что включение в комплекс лечения реперфузионного синдрома у больных ОКН кишечного лаважа охлажденным раствором гипохлорита натрия, антиоксидантной и антикоагулянтной терапии способствует регрессу эндотоксикоза и ранней ликвидации энтеральной дисфункции, купирует развитие органических нарушений, что позволяет уменьшить число послеоперационных осложнений на 22,9% и снизить в целом послеоперационную летальность на 5,3%.

На основании полученных результатов предложены практические рекомендации, которые внедрены в клиническую практику 1, 2 и 3-го хирургических отделений и реанимационного отделения ГБУ РД «РКБ – ЦСЭМП» г. Махачкалы. Основные положения и практические результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре ФПК и ППС хирургии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, а также используются в системе последипломного образования при обучении клинических ординаторов и аспирантов. Предлагаемые рекомендации следует использовать хирургических стационарах, отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также при обучении студентов и врачей на кафедрах хирургии медицинских ВУЗов и факультетах повышения квалификации.

Вместе с тем по диссертационной работе Бацикова Х.А. **имеется и ряд некоторых замечаний.**

С целью создания локальной гипотермии сегмента тонкой кишки, подвергшегося длительной ишемии, автором в эксперименте и в клинических условиях после ликвидации ОКН используется охлажденный раствор гипохлорита натрия. При этом автором в диссертационной работе не обосновывается, почему для этих целей выбран именно гипохлорит натрия, а не любой другой раствор, например, обычный физиологический раствор. Также обращает на себя внимание имеющиеся в работе определенные



различия в методике его применения в эксперименте (кишка охлаждается снаружи) и в клинических условиях (проводится кишечный лаваж через назоинтестинальный зонд).

При описании форм ОКН в тексте работы и в отдельных таблицах автор раздельно перечисляет странгуляционную кишечную непроходимость и заворот кишечника. А разве последняя нозология не относится также к классической странгуляционной ОКН? Кроме того, автор включает в исследуемые группы больных нескольких пациентов с мезентериальным тромбозом, который нозологически не относится к ОКН, хотя, следует признать, что именно при этой патологии реперфузионный синдром проявляется в наибольшей степени. Также обращает на себя внимание, что ссылка на стр. 87 на табл. 10 не соответствует тексту. Там приведены не причины ОКН (по тексту), а распределение больных по уровню обструкции и стадии ОКН (такие несоответствия текста и рисунков, к сожалению, встречаются еще в нескольких местах работы).

На стр. 78-81 описывается оценка общего состояния и клинико-лабораторных данных пациентов при ишемически-реперфузионном синдроме в основной группе. Не вполне понятно, что это за категории больных после 1-часовой и 2-часовой ишемии. Как можно было на основании медицинских и анестезиологических карт точно определить продолжительность ишемии кишечника у пациентов ОКН на догоспитальном этапе? Это можно установить в эксперименте, но сделать это в клинической практике представляется маловероятным. В этом случае можно оценить лишь степень ишемического повреждения кишки. При описании категории пациентов с реперфузией после 2-часовой ишемии автор на стр. 81 отмечает: «В дальнейшем пациенты данной группы нуждались в релапаротомии, наблюдался высокий процент летальности». Возникает вопрос: почему эти пациенты нуждались в релапаротомии? По-видимому, речь идет о послеоперационном перитоните. А в чем его причина? Какая летальность в этой группе больных? Может быть изначально была неправильно оценена

жизнеспособность кишки во время операции? В работе не указывается, какими именно объективными методами проводилась оценка жизнеспособности ишемизированной кишки у больных ОКН.

На стр. 92 автор приводит сравнительные данные между группами больных ОКН с развившимся реперфузионным синдромом и без него и на основании их анализа делает вполне логичные выводы. Вместе с тем не вполне понятно, откуда появилась группа больных ОКН без реперфузионного синдрома, так как об этом нет указаний в главе «Материалы и методы исследования».

Имеется также ряд вопросов по характеру произведенных оперативных вмешательств у больных ОКН. Почему так много наложено илеостом (из 88 больных у 10, т.е. 11,4%, а если взять отдельно больных с тонкокишечной ОКН, цифра будет еще больше)? Почему у пациентов с толстокишечной ОКН после «резекции сегмента толстой кишки» накладывался первичный колоанастомоз, а не разгрузочная колостома? Почему у больных ОКН для осуществления длительной декомпрессии кишечника при наличии технических сложностей выполнения традиционной «закрытой» зондовой назоеюнальной интубации применялся «открытый» метод Ю.М.Дедерера (дренирование тонкой кишки через гастростому), а не выполнялась эндоскопическая интубация проксимального отдела тощей кишки? Все это находится в определенных противоречиях с Национальными клиническими рекомендациями по лечению ОКН.

На стр. 95 имеются указания, что оценка тяжести состояния пациентов ОКН производилась по шкале SAPS. Вместе с тем об этом не упоминается в главе «Материалы и методы исследования».

На стр. 95 автор отмечает, что «уровень послеоперационных осложнений и летальность зависят от длительности предоперационного периода». Соответственно, чем он продолжительнее, тем более велика вероятность развития реперфузионного синдрома и увеличения числа осложнений и летальных исходов. Возникает вопрос, что понимает автор под



термином «предоперационный период»? На самом деле предоперационный период – это срок от момента поступления пациента в стационар до момента выполнения оперативного вмешательства. В тексте работы, автор по всей вероятности, и имел в виду сроки от начала заболевания до момента операции. Однако если понимать текст буквально, то получится, что больные, поступавшие в стационар, долго не оперировались, поэтому имела место высокая летальность. При этом надо заметить, что прямая взаимосвязь между сроками заболевания (ведь именно об этом идет речь в тексте работы) и летальностью при ОКН - факт давно установленный и хорошо известный.

Также возникает вопрос: почему автор считает, что увеличение концентрации лактата в крови и повышение внутрибрюшного давления являются специфическими маркерами для прогнозирования развития реперфузионного синдрома у больных ОКН? Повышение содержания лактата в крови наблюдается при ишемии и нарушении тканевой перфузии при самой различной патологии в критических состояниях, например, при острой дыхательной недостаточности, инфаркте миокарда и пр. Внутрибрюшная гипертензия действительно является важным фактором оценки тяжести состояния пациентов в абдоминальной хирургии, но она также встречается при многих urgentных заболеваниях, в частности, при тяжелом остром панкреатите, гнойном перитоните и пр.

В разделе «Выводы» следовало бы конкретно указать, что применение целенаправленной коррекции реперфузионного синдрома в лечении больных с тяжелыми формами ОКН позволило уменьшить число послеоперационных осложнений на 22,9% и снизить в целом послеоперационную летальность с 19,6% до 14,3%, т.е. на 5,3%. Это подтверждает высокую клиническую значимость результатов, полученных автором исследования.

Кроме того, в работе присутствуют некоторые грамматические ошибки, неточности и стилистические погрешности.

Вместе с тем указанные замечания не снижают ценности диссертационной работы и существенно не влияют на ее качество. Более

того, необходимо подчеркнуть, что приведенные выше замечания и возникшие спорные вопросы по данной работе как раз свидетельствуют о ее научно-практической значимости и чрезвычайном интересе, который она вызывает. В целом диссертационная работа производит благоприятное впечатление и может быть характеризована положительно. При этом предложенные автором критерии раннего прогнозирования развития реперфузионного синдрома и методы его коррекции, вероятно, займут свое надлежащее место в программе лечебно-диагностических мероприятий у больных с тяжелыми формами ОКН.

### **Степень завершенности исследования в целом и качество оформления диссертации**

Предложенная к рассмотрению диссертация Бацикова Х.А. представляет собой завершенное научное исследование с решением поставленной цели и задач. Полученные результаты отражены в тексте диссертации, изложенной на 146 страницах. Работа выполнена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011. Диссертация построена по классическому типу и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 249 источников, в том числе 154 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 18 таблицами и 55 рисунками.

Работа изложена грамотным литературным и научным языком, читается и воспринимается достаточно легко. Изложение полученных данных, иллюстративные материалы выполнены качественно и в целом соответствуют требованиям, предъявляемым к оформлению диссертационных работ.



## **Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации**

По теме диссертации Бацикова Х.А. имеется 15 публикаций, из них 4 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования результатов диссертационных исследований. Изложенный в публикациях материал полностью отражает результаты научно-исследовательской работы и основные положения диссертации. Основные положения работы доложены на региональных и Всероссийской научных конференциях, IV съезде хирургов Юга России. Автореферат написан в соответствии с требованиями ВАК РФ и в полной мере отражает основное содержание диссертации.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Бацикова Хайрулы Абдулганиевича «Роль реперфузионного синдрома и его коррекция при острой кишечной непроходимости» (экспериментально-клиническое исследование), представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной задачи по разработке новых эффективных способов диагностики и методов лечения больных с реперфузионным синдромом при острой кишечной непроходимости и имеющей существенное значение для неотложной абдоминальной хирургии. Диссертационная работа содержит новые достоверные сведения, имеющие важное теоретическое и практическое значение для клинической медицины.

По актуальности изучаемой проблемы, научному содержанию, новизне полученных результатов, теоретической и практической значимости диссертация Бацикова Х.А. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335

«О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»,  
предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата  
наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой общей хирургии  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Ростовский государственный  
медицинский университет» (ФГБОУ ВО  
РостГМУ) Минздрава России  
доктор медицинских наук, доцент

Борис Михайлович Белик

(344022, г.Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Тел. +79045006442, e-mail: [bbelik@yandex.ru](mailto:bbelik@yandex.ru))

Подпись Б.М. Белика "ЗАВЕРЯЮ"  
учёный секретарь учёного совета ФГБОУ ВО  
РостГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент



Н.Г.Сапронова

« 11 » октября 2018 г.