

## Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Айдемирова Артура Насировича на диссертационную работу Мамедовой Эльмиры Пирмагомедовны на тему: «Антиоксидантная защита гепатоцитов при «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. – Хирургия.

### **Актуальность темы выполненной работы.**

Диссертационная работа Мамедовой Эльмиры Пирмагомедовны посвящена важной проблеме хирургической гепатологии – профилактики и лечению синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта, который нередко развивается после снятия гипертензии желчной системы при механической желтухе. В настоящее время отмечается повсеместное увеличение количества пациентов с механической желтухой, особенно опухолевого генеза. Нередко пациенты с механической желтухой поступают в клиники с тяжелой формой холестаза с длительной обструкцией билиарного тракта и с выраженными признаками печеночной недостаточности. Последняя является состоянием, угрожающим жизни пациента и летальный исход при этом очень высокий и составляет, по данным многих исследований, от 15 до 46%. При желчной гипертензии происходит механическое сдавление междольковых артерий, вен и лимфатических сосудов расширенными желчными протоками и окклюзия русла капилляров, набухание выстилки синусоидов, внутрипеченочный портальный блок, развивается оксидантный стресс, происходит деструкция эндотелия сосудов, дисфункция печеночных трабекул. Все это приводит к печеночной недостаточности и тяжелейшему метаболическому эндотоксикозу. Из множества методов предупреждения прогрессирования печеночной недостаточности важнейшее значение придается декомпрессии билиарного тракта, которая в большинстве случаев проводится в

## **Достоверность и новизна полученных результатов диссертационного исследования**

Достоверность приведенного научного исследования и новизна полученных результатов не вызывает сомнений. Работа обобщает проспективный анализ результатов диагностики и лечения 188 пациентов с синдромом механической желтухи в ближайшем и отдаленном периоде после декомпрессии билиарного тракта и проведение антиоксидантной и гепатотропной терапии. Исследование выполнено по принципам доказательной медицины. Для анализа полученных данных использованы общенаучные методы обобщения, статистического анализа с применением современных комплексов статистической обработки.

В работе уточнены основные механизмы, приводящие к возникновению синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта. Установлено, что длительная желтуха с чрезмерной дилатацией билиарной системы наиболее часто приводит к развитию данного синдрома. Подтверждено, что в повреждении гепатоцитов в постдекампрессионном периоде, основная роль принадлежит перекисному окислению липидов.

Установлена зависимость развития синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта от способа его декомпрессии. Разработан комплекс мероприятий по профилактике синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта, основанный на создании «медленного темпа» желчеоттока и антиоксидантной защиты гепатоцитов. Разработан способ декомпрессии билиарного тракта с «медленным темпом» желчеоттока (Патент РФ №2299695). Доказана роль антиоксидантов в нейтрализации тех факторов, которые ответственны за повреждение гепатоцитов и установлено, что внедрение в клиническую практику антиоксидантной терапии позволяет значительно улучшить результаты лечения пациентов с синдромом механической желтухи.

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

малоинвазивном варианте. Основной причиной летальности у пациентов с синдромом механической желтухи является прогрессирование печеночной недостаточности после декомпрессии билиарного тракта. То есть развитие так называемого синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта. Полного понимания в патогенезе указанного синдрома в билиарной хирургии еще не достигнуто, но имеющиеся данные указывают на необратимые нарушения функции гепатоцитов на почве перепада давления в желчных протоках и уменьшения линейного и объемного воротного кровотока в ближайшие часы после восстановления оттока желчи. Некоторые исследователи полагают, что перекисное окисление липидов играет важную роль в развитии синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта. Так же имеется мнение, что после декомпрессии билиарного тракта развивается реперфузионный синдром, который приводит к нарушению функции гепатоцитов и прогрессированию печеночной недостаточности. Функциональные и морфологические изменения, имеющиеся в печени до операции и являющиеся следствием длительного холестаза, усугубляются в постдекомпрессионном периоде, что по мнению большинства исследователей в данной области, связаны с «ускоренной декомпрессией» билиарного тракта, чем с наркозом или самой операционной травмой. Предложены методы декомпрессии билиарного тракта, направленные на снижение темпа желчеоттока, так называемая дозированная, или фракционная билиарная декомпрессия. Их изолированное применение не дают желаемого результата. Также были предприняты попытки по защите печени от ацидоза и гипоксии. Монокомпонентная терапия в данной чрезвычайно сложной ситуации не дает желаемого эффекта и очевидно необходимость разработки новых лечебно-профилактических схем, которые бы позволили значительно улучшить результаты лечения пациентов с синдромом механической желтухи.

Изложенное указывает на актуальность выбранной темы диссертационного исследования, имеющие большое научно-практическое значение в решении важной задачи хирургической гепатологии – улучшения результатов лечения пациентов с синдромом механической желтухи.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, не вызывает сомнений: проведён проспективный анализ ближайших и отдаленных результатов дозированной декомпрессии билиарного тракта и антиоксидантной защиты гепатоцитов 94 пациентов с синдромом механической желтухи, и их сравнительный анализ с результатами декомпрессии билиарного тракта с гепатотроной терапией. Для анализа полученных данных использованы общенаучные методы обобщения и статистического анализа.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.**

Диссертация имеет большую научную и практическую значимость для профилактики и лечения патологических синдромов возможны после декомпрессии билиарного тракта при механической желтухе средней тяжести и тяжелой степени.

Соискателем обоснована научная концепция о связи возникновения синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта с перепадами давления в желчных протоках, изменением воротного кровотока и повреждением гепатоцитов за счет перекисного окисления липидов.

В исследовании получены новые данные, доказывающие, что внедрение в клиническую практику антиоксидантной терапии и способов создающие «медленный темп» желчеоттока позволяет: предупредить развитие синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта, значительно уменьшить летальность при развитии данного синдрома, сократить сроки подготовки пациентов к радикальной операции и пребывания их на стационарном лечении.

Разработанный новый по созданию «медленного темпа» желчеоттока защищен патентом РФ на изобретение.

Основные положения диссертации внедрены в работу хирургических отделений ГБУ «РКБ им. А. В. Вишневого» Минздрава Республики Дагестан и ГБУ



РКБ №2 Минздрава Республики Дагестан. Кроме того, основные положения и практические рекомендации используются в учебном процессе на хирургических кафедрах ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава РФ.

### **Оценка содержания и оформления работы.**

Диссертация Э. П. Мамедовой построена по традиционному плану и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает в себя 239 источников, из них 188 на русском и 54 на иностранных языках. Работа изложена на 160 страницах, содержит 51 таблицу и 29 рисунков.

Во «Введении» автором четко обоснована актуальность проблемы, сформулирована цель и поставлены задачи, раскрыта научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также приведены положения, выносимые на защиту.

Глава I посвящена обзору литературы и состоит из 5 разделов. В первом разделе обзора приведены основные причины развития синдрома механической желтухи. Во втором разделе приведены известные классификации механической желтухи.

Третий раздел посвящен методам коррекции синдрома механической желтухи и проведены миниинвазивные виды декомпрессии билиарного тракта, а также методы декомпрессии желчных путей из широкой лапаротомии. В четвертом разделе обсуждены причины, механизм развития, клиника, диагностика и существующие методы лечения синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта. Пятый раздел посвящен методам защиты гепатоцитов в постдекомпрессионном периоде и проведены все известные антиоксиданты и характеристики антиоксидантов реамберина и ремаксолола, которых автор использовал для антиоксидантной защиты гепатоцитов в своем научном исследовании.

Глава II посвящена характеристике клинического материала и описанию методов исследования. Дизайн исследования основан на проспективном анализе

результатов диагностики и лечения 188 пациентов с синдромом механической желтухи, включенных в данное исследование. Подробно приведена характеристика основной и контрольной групп пациентов. Они рандомизированы в зависимости от вида оперативного вмешательства, доступа к билиарной системе, тяжести холестаза, а также по нозологическим характеристикам. Используемые методы исследования полностью адекватны дизайну исследования и соответствуют его целям и задачам. В конце главы подробно представлены лечебные схемы и методы статистической обработки данных, использованных при выполнении научного исследования. Для проведения антиоксидантной терапии автором выбраны антиоксидантные препараты ремаксол и реамберин. Изложенный в главе материал не вызывает замечаний, распределение пациентов грамотное, правильное, выбор методов обследования достаточный.

Глава III посвящена описанию результатов проведенного научного исследования. Она самая объемная, состоит из семи разделов.

В первом разделе автор анализирует результаты декомпрессии билиарного тракта центральным доступом к билиарной системе (холецистостомия). Анализ проведен в сравнительном аспекте и показан, что при синдроме механической желтухи имеет место значительные метаболические и морфологические нарушения, которые после декомпрессии билиарного тракта нормализуются. Их нормализация среди пациентов основной группы происходит значительно быстрее, чем в группе сравнения. В группе сравнения синдром «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта отмечен в 16 (57,1%) наблюдениях, в основном – в 2 (6,3%). Во втором разделе проводится анализ результатов декомпрессии билиарного тракта проксимальным доступом (ЧГХС) и показан, что нормализация клинико-лабораторных показателей происходит раньше в основной группе, чем в группе сравнения. Также отмечено, что синдром «ускоренный декомпрессии» билиарного тракта при данном виде декомпрессии развивается 4 раза реже, чем при декомпрессии центральным доступом, то есть при декомпрессии проксимальным доступом имеет место сравнительно «медленный темп» желче-

оттока. В следующем разделе приведен анализ результатов декомпрессии билиарного тракта дистальным доступом в малоинвазивном варианте и показан, что данный вариант является наиболее благоприятным в плане развития синдрома «ускоренный декомпрессии» билиарного тракта.

Четвертый раздел III главы посвящен анализу результатов разрешения синдрома механической желтухи одномоментным внутренним дренированием билиарного тракта из широкой лопаротомии. Проведен сравнительный анализ в группах, где был принят «относительно длинный и короткий» путь поступления желчи в желудочно-кишечный тракт и при этом автор подчеркивает развитие «быстрого темпа» желчеоттока в случаях формирования холедоходуоденоанастомоза.

Важнейшим разделом III главы является изучение антиоксидантной системы и процессов свободно радикального окисления липидов у пациентов с синдромом механической желтухи. Показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов изучены у 59 пациентов. Контрольная группа 28 пациентов, основная – 31 пациент. При этом показано, что у пациентов с синдромом механической желтухи имеет место активации процессов перекисного окисления липидов мембранных структур гепацитов и эти процессы более выражены у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением холестаза. Антиоксидантная терапия, проводимая с первого дня после декомпрессии билиарного тракта значительно уменьшает развитие синдрома «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта.

В последнем разделе III главы приведен анализ специфических осложнений после декомпрессии билиарного тракта и при этом доказано, что наименьшее количество осложнений отмечается при центральном доступе к билиарной системе, декомпрессия билиарного тракта в малоинвазивном варианте является более рациональным и проведение антиоксидантной защиты гепацитов в постдекомпрессионном периоде значительно снижает летальность и сокращает

## Заключение

о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней.

Таким образом, диссертационная работа Мамедовой Эльмиры Пирмагомедовны на тему: «Антиоксидантная защита гепатоцитов при «ускоренной декомпрессии» билиарного тракта», представленная на соискания ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённый научно - квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – улучшение результатов лечения синдрома механической желтухи, что соответствует требованиям п.9, установленным Положением о присуждении ученых степеней, установленным Правительством Российской Федерации от 24 сентября 2013 года, № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г., № 1539), а ее автор Мамедова Эльмира Пирмагомедовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.9.1. – Хирургия.

Отзыв составил: заведующий кафедрой госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Айдемиров Артур Насирович, 355000, Ставропольский край, г.Ставрополь, ул. Мира 310, тел. 8(8652)352733. e-mail: aaidemirov@mail.ru

Официальный оппонент:

Айдемиров Артур Насирович

Заведующий кафедрой госпитальной

хирургии ФГБОУ ВО «Ставропольский

государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ.

Доктор медицинских наук (3.9.1. - Хирургия),

Профессор

А.Н.Айдемиров

28.02.2022

Подпись доктора медицинских наук,

Профессора Айдемирова Артура Насировича

Заверяю:

Начальник отдела кадров Управления правового

обеспечения и кадровой политики ФГБОУ ВО

«Ставропольский государственный медицинский

университет»



О.В.Квачёва