

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Шибитова Вячеслава Александровича на тему «Энтеральная дистресс-синдром при острой кишечной непроходимости различного происхождения», представленную в диссертационный совет Д 208.067.03 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия

Актуальность выполненного исследования

Актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений. Энтеральная недостаточность в современной хирургии является предметом пристального изучения. Интерес к этому вопросу обусловлен не только тем, что при ней страдают основные функции кишечника, но и ухудшается барьерная функция. Безусловно, срыв энтерогематического барьера приводит к появлению дополнительного источника эндогенной интоксикации, что вкупе с основным источником приводит к наводнению организма токсинами.

Синдром энтеральной недостаточности ассоциируется не только с болезнями, напрямую приводящими к нарушению функции кишечника, в частности кишечной непроходимостью, но и заболеваниями, при которых нарушение функционального статуса кишечника возникает вторично. Последнее наиболее ярко проявляется при остром панкреатите.

Изучение синдрома энтеральной недостаточности на современном этапе развития хирургии происходит по нескольким направлениям. Важнейшим из них является изучение патогенетических механизмов ухудшения функционального статуса кишечника. Такого рода исследования предусматривают не только решение теоретической задачи, но и имеют важное прикладное значение для хирургии, поскольку определяют адекватные патогенетические пути коррекции этого тяжелого синдрома, в том числе и предупреждения его влияния на процесс заживления тканей.

Целью работы и явилось на основе комплексной оценки функционально-метаболического состояния кишечника при острой кишечной непроходимости различного происхождения (механической при обтурации, паралитической при панкреонекрозе) разработать новую концепцию энтерального дистресс-

синдрома; разработать адекватные схемы консервативной и оперативной терапии по его купированию и повышению репаративного потенциала тканей кишечника.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

В работе впервые проблема энтеральной недостаточности рассматривается в едином комплексе изменений в тканях кишечной стенки с уровнем токсических продуктов в крови, оттекающей от кишечника. При таком подходе имелась возможность не только углубленно изучить динамику интоксикационного процесса, но и установить его сопряженность с функционально-метаболическим состоянием тканевых структур кишечника.

При рассмотренных болезнях (острая кишечная непроходимость и панкреатит) автором зарегистрировано существенное нарушение барьерной функции кишечника, что проявлялось повышением содержания токсинов в плазме крови, оттекающей от кишечника. Следовательно, при патологиях, при которых кишечник прямо (кишечная непроходимость) или опосредовано (панкреонекроз) вовлекается в патологический процесс, он становился дополнительным источником эндотоксикоза.

Такого рода полученные знания впервые объективизировали сведения о значимости кишечника в эндогенной интоксикации организма.

Показано, что нарушение барьерной функции кишечника сопровождаются существенным нарушением микроциркуляции, биоэнергетики тканей и их диффузионной способности для кислорода. Также зарегистрированы явления гипоксии и нарушения коагуляционно-литического состояния. Существенные изменения выявлены и в метаболизме тканевых структур кишечной стенки, в частности интенсификация перекисного окисления мембранных липидов и повышением активности фосфолипазных систем.

Автором выявлено, что при изучении липидного метаболизма и гипоксии в различных оболочках кишечной стенки зарегистрированы достоверно большие изменения со стороны слизисто-подслизистого слоя. Таким образом, в

работе впервые определена значимость метаболических нарушений в различных слоях кишечной стенки в ухудшении барьерной функции кишечника.

В клинике по известным причинам не удалось детально изучить функционально-метаболическое состояние кишечника. Однако существует объективный критерий оценки барьерной функции кишечника по тесту «лактолоза/маннитол», который успешно применен в работе. Его результаты и значительный рост в плазме крови токсических продуктов подтвердили развитие энтеральной недостаточности. В клинике подтверждена роль мембранодестабилизирующих процессов, которые проявлялись интенсификацией перекисного окисления липидов и фосфолипазной активностью не только в плазме крови, но и тканях резецированного кишечника.

Таким образом, автором получены веские экспериментально-клинические основания для определения патологической реакции (симптомокомплекса) при острой кишечной непроходимости различного происхождения под названием энтеральный дистресс-синдром.

На основе показателей гомеостаза с учетом моторной активности кишечника автором разработан способ оценки и прогнозирования энтеральной недостаточности в клинике. При его разработке принимали во внимание, что этот процесс не может быть оценен только на основе какой-то статической платформы. Поэтому с целью полноценной оценки энтеральных нарушений в клинике исследованные показатели оценены в динамике.

Полученные сведения по значимости триггерной роли мембранодестабилизирующих процессов в патогенезе энтеральной недостаточности легли в основу разработки нового способа их коррекции. С этой целью применен ремаксол, который обладает антиоксидантным и антигипоксантным действием.

Полученные данные не может не принято во внимание современными исследователями в области хирургии кишечника. Известно, что репаративный

потенциал тканевых структур в области раны напрямую зависит от способности клеток к восстановлению, которая во многом обусловлена состоянием их биомембран, то есть от интенсивности процесса перекисного окисления липидов и активности фосфолипазных систем.

В опытах при моделировании острой кишечной непроходимости в работе установлено, что явления энтеральной недостаточности зависят от расположения участка кишки от места препятствия. В абдоминальной хирургии этот факт а priori известен по клиническим проявлениям и хирургическим осложнениям со стороны кишечного анастомоза в виде несостоятельности швов в наблюдениях при недостаточном объеме резекции кишечника. Между тем до настоящего времени явно недостаточно доказательств ухудшения репаративного потенциала тканей кишечной стенки при малых резекциях.

В работе установлено, что уровень токсических продуктов в крови, оттекающей от кишечника, расположенного в непосредственной близости к зоне препятствия было достоверно выше, чем в таковой на отдаленных участках. Интенсивность перекисного окисления липидов и фосфолипазная активность в их тканях также была выше.

Таким образом, получены веские доказательства зависимости энтеральных поражений от расположения участка кишечника от области окклюзии, и следовательно их репаративного потенциала.

Далее в работе в условиях острой кишечной непроходимости апробированы два способа анастомозирования: традиционный инвертированный и эвертированный. С целью установления репаративной способности тканей при выбранных соустьев их формирование было на различных расстояниях от места окклюзии: отдаленном (резекцию кишки производили на протяжении 13-15 см) и близком (резекцию кишки на протяжении 3-5 см).

Опыты показали, что заживление двухрядного анастомоза, сформированного при объемной резекции кишечника протекало удовлетворительно. Несостоятельности швов не возникало. При формировании

анастомоза в непосредственной близости от места окклюзии возникает несостоятельность швов.

У животных, которым при острой кишечной непроходимости сформирован однорядный эвертированный анастомоз, вне зависимости от области его формирования, несостоятельности швов не было.

Полученные оригинальные данные базируются на достаточном количестве исследований с использованием современного оборудования, что позволяет считать их достоверными.

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

Обоснованность научных положений диссертационной работы, выводов и практических рекомендаций обеспечены правильным выбором направления исследования, достаточным клиническим материалом, а также статистическим анализом полученной информации с помощью современных методов статистического анализа. На основании обобщения полученных результатов сформулированы основные научные положения, которые вполне обоснованы и достаточно аргументированы. Выделенные клинико-статистические группы сопоставимы, анализ клинического материала в группах корректен.

Таким образом, объем экспериментального и клинического материала, лабораторных и инструментальных исследований, уровень и глубина анализа позволили автору в своем диссертационном исследовании сделать обоснованные выводы и дать важные практические рекомендации.

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

В хирургии при острой кишечной непроходимости различного происхождения введено понятие энтеральный дистресс-синдром. Это новый симптомокомплекс, который всесторонне обоснован в работе. Его введение в хирургическую науку, безусловно, в большей степени акцентирует внимание на значимость энтеральных поражений в патогенезе эндотоксикоза.

Немаловажное значение работы заключается и в том, что автором разработаны способы оценки и прогнозирования эндогенной интоксикации и синдрома энтеральной недостаточности, что объективизирует оценку указанных процессов и дает основу для своевременной их коррекции.

В диссертации представлены материалы, которые определяют ведущую роль мембранодестабилизирующих явлений в тканевых структурах кишечной стенки, особенно в слизистой оболочке, в развитии энтерального дистресс-синдрома, тем самым определяют вектор лечебной и профилактической терапии этого грозного осложнения.

Автором доказана высокая эффективность мембраностабилизирующей терапии в коррекции энтеральных поражений при острой кишечной непроходимости различного происхождения, особенно при парентеральном и энтеральном введении ремаксола.

Для практической хирургии важное значение имеет установленный в работе факт зависимости репаративного потенциала тканей кишечника от энтеральных поражений, степень выраженности которых определяется расстоянием от места обструкции при острой кишечной непроходимости.

Доказана высокая репаративная способность тканей по линии соустья при однорядном эвертированном шве с широкой адаптацией подслизистой основы. Надежность анастомоза отмечается даже при небольшой резекции кишечника от места обструкции.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, обсуждения, заключения, включающего выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений и библиографического указателя, включающего 216 отечественных и 80 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 27 рисунками.

Во введении автором определена актуальность темы, отмечены спорные и нерешенные вопросы, сформулированы цель и задачи исследования,

обозначена научная новизна, практическая значимость работы и основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 диссертационной работы содержит обзор литературы, широко освещающий вопросы этиологии и патогенеза кишечной непроходимости, хирургического лечения ее осложнений, а также классификации, способам лечения и профилактики несостоятельности швов.

На основании проведенного анализа литературы автором выделен ряд ключевых проблем, решение которых позволит улучшить результаты лечения пациентов с острой кишечной непроходимостью различного происхождения, в том числе за счет совершенствования хирургического шва анастомоза. Это стало основой для определения цели и задач диссертационного исследования.

Глава 2. Материалы и методы исследования. В данной главе приведены исчерпывающие сведения о пациентах, подробно описаны методы диагностики, тактика и способы лечения.

Опыты поставлены на беспородных собаках, разделенных на 8 групп. Первая группа – моделировали острую обтурационную кишечную непроходимость прогрессирующего характера. Вторая – моделировали тотальный панкреонекроз. Третья – моделировали острую обтурационную кишечную непроходимость прогрессирующего характера, а в послеоперационном периоде проводили инфузионную терапию с включением внутривенных введений ремаксола. Четвертая группа – та же модель, а ремаксол вводили внутривенно и энтерально (через зонд).

Проведено клинико-лабораторное исследование 110 больных острой кишечной непроходимостью, развившейся главным образом на фоне спаечной болезни брюшной полости, ущемленной грыжи живота и 25 больных тяжелым панкреатитом: первая группа включала больных острой кишечной непроходимостью, поступившие до 24-х часов с момента заболевания (две группы), которым выполнялись устранение кишечной непроходимости, интубация кишечника, при необходимости адгезиолизис и/или грыжесечение, пластика грыжевых ворот или резекция кишки; вторая группа – больные острой

кишечной непроходимостью, осложненной перитонитом, госпитализированных позже 24-х часов с момента заболевания. Третья группа больные острой кишечной непроходимостью и перитонитом, обратившихся более 24-х часов с момента заболевания и получавших в послеоперационном периоде ремаксол.

Для объективной оценки барьерной функции кишечника в эксперименте в работе оценен уровень токсических продуктов в притекающей к кишечнику крови и оттекающей от нее. В тканях кишечника оценивали микроциркуляцию, электрогенез, коагуляционно-литическое состояние, интенсивность процессов перекисного окисления липидов, фосфолипазную активность, гипоксию.

Таким образом, в работе проблема энтеральной недостаточности рассматривается в едином комплексе изменений в тканях кишечной стенки с уровнем токсических продуктов в крови, оттекающей от кишечника. При таком подходе имелась возможность не только углубленно изучить динамику интоксикационного процесса, но и установить его сопряженность с функционально-метаболическим состоянием тканевых структур кишечника.

Главы 3-8 посвящены представлению основного полученного фактического материала.

Суммируя данные, представленные в этих главах, выделю основные новые положения, полученные автором.

Во-первых, подведена фундаментальная основа для выделения при кишечной непроходимости различного происхождения нового симптомокомплекса – энтеральный дистресс-синдром. Выделение синдрома имеет не только академическое, но и прикладное значение: существенно расширяются современные представления о дизрегуляционном состоянии, развившемся при острой кишечной непроходимости; определяются условия прогрессии интоксикационного синдрома, где на первый план выступает нарушение структуры и функции кишечника, особенно слизистой оболочки.

Во-вторых, на основе экспериментальных и клинических данных доказывается важность мембранодестабилизирующих процессов в клетках кишечника, особенно в слизистой оболочке, в нарушении барьерной функции

кишечника. Выявленный факт обосновывает направление для разработки векторной патогенетической (в том числе профилактической) терапии, в частности мембраностабилизирующей.

В-третьих, многочисленными экспериментальными и клинико-лабораторными данными определена патогенетическая направленность терапии ремаксолом, который обладает антиоксидантным и антигипоксантным действием в коррекции энтерального дистресс-синдрома. Установлена большая эффективность лечения при комбинированном парентеральном и энтеральном пути введения препарата.

В-четвертых, с целью диагностики и прогнозирования энтерального дистресс-синдрома разработан индекс энтеральной недостаточности и индекс прогнозирования энтеральной недостаточности, в основу которых положены показатели эндогенной интоксикации, перекисного окисления липидов и моторики кишечника. Обоснованием для выбора показателей расчета указанных индексов явилось то, что уровень эндогенной интоксикации определяется степенью энтеральной недостаточности, интенсивность перекисного окисления липидов определяет степень нарушения барьерной функции кишечника, а моторика кишечника – устанавливает функциональный статус органа в целом.

В-пятых, при острой кишечной непроходимости определена значимость энтеральных поражений в патогенезе ухудшения репаративного процесса кишечного анастомоза. Определена высокая надежность однорядного эвертированного соустья при илеусе даже в особо тяжелых условиях для регенерации при небольшой (до 10 см) резекции приводящего отдела кишечника.

В обсуждении и заключении и автор описывает основные этапы проведенного исследования, отвечая на вопросы, выдвинутые на защиту.

По результатам проведенного исследования автором сформулировано 8 выводов, которые в целом соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано достаточное количество работ, в том числе 23 статьи и 7 тезисов в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, получены 4 патента, подана 1 заявка на патент.

Данные диссертации используются в практической работе ряда лечебных учреждений г. Саранска и г. Москвы и на кафедре факультетской хирургии Медицинского института Мордовского государственного университета.

Полученные автором результаты можно использовать в работе хирургических отделений стационаров, оказывающих экстренную и плановую помощь пациентам с острой кишечной непроходимостью различного происхождения.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Замечания

1. В работе встречаются рисунки, дублирующие результаты таблиц.
2. Для более четкого установления взаимосвязи локальных проявлений энтерального дистресс-синдрома и репаративного потенциала тканей следовало бы провести и корреляционный анализ показателей.
3. Список литературы содержит отечественные и иностранные источники до 2010 года.

4. На мой взгляд, автор выполнил излишнюю работу по установлению фактов, наличествующих о развитии энтеральной недостаточности и в клинике. Это очень трудоемкие исследования. Экспериментальных данных вполне было достаточно для полной аргументации этого состояния.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе не возникло.

Заключение

Диссертационная работа Шибитова Вячеслава Александровича на тему «Энтеральный дистресс-синдром при острой кишечной непроходимости различного происхождения», представленная на соискание ученой степени

доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной проблемы современной хирургии по разработке тактики ведения больных острой кишечной непроходимостью различного происхождения на основе разработанного симптомокомплекса энтерального дистресс-синдром.

По актуальности проблемы, уровню решения задач, новизне, научно-практической значимости, объему проведенных исследований работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, а диссертант заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой общей хирургии
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук (14.01.17 – Хирургия),

профессор

Андрей Владимирович Федосеев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Телефон: (4912) 46-08-01

Факс: (4912) 46-08-08

E-mail: rzgmu@rzgmu.ru

Подпись профессора Федосеева А.В. заверяю:

проректор по научной работе

и инновационному развитию

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, д.м.н.



Сучков И.А.