

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Корымасова Евгения Анатольевича на диссертацию Зинченко Виктора Юрьевича на тему «Применение криоплазменно-антиферментной терапии в комплексном лечении больных распространенными флегмонами мягких тканей», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 - Хирургия (медицинские науки).

Актуальность темы диссертационного исследования

Любой исследователь, приступая к усовершенствованию способов лечения хирургической инфекции, должен четко себе представлять, что в этом направлении достигнуты значительные успехи, благодаря отечественным хирургическим школам. Возможно, именно поэтому к новым научным исследованиям, посвященным гнойной хирургии, бытует снисходительное отношение со стороны любой хирургической специальности. Между тем, результаты лечения хирургической инфекции, особенно в качестве осложнений оперативных вмешательств, не улучшаются. И прежде всего, это происходит за счет развития сепсиса, несмотря на широкое и адекватное, казалось бы, дренирование резервуаров инфекции и более строгую стратификацию самого понятия сепсис, начиная с 2016 года.

Вообще, парадокс эволюции гнойной хирургии заключается в том, что возникнув в качестве простой ликвидации гнойного очага, она прошла путь от агрессивных методов воздействия до малоинвазивных технологий, направленных на снижение травматичности вмешательства и влияние не только на первичный очаг, но и на патогенетические механизмы со стороны всех систем и органов.

С учетом этого, диссертационная работа В.Ю. Зинченко представляется важной именно с хирургической точки зрения, так как затрагивает важные общепатологические и универсальные механизмы управления раневым процессом и раневой инфекцией. Изучение проблемы распространенных флегмон мягких тканей позволяет весьма наглядно понять причины формирования органной и полиорганной недостаточности при сепсисе. Одним из таких общепатологических процессов и является сепсис-индуцированная коагулопатия и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Диссертационная работа В.Ю. Зинченко представляется, несомненно, актуальной, своевременной и современной.

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

Обоснованность основных положений диссертации, выводов и практических рекомендаций подтверждается тщательным анализом результатов клинических исследований. Критерии включения и исключения

больных и дизайн исследования соответствуют поставленным цели и задачам. Клинические исследования проведены у 172 пациентов с распространенными флегмонами мягких тканей. Данный клинический материал является достаточным для вынесения обоснованных суждений.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций исследования убедительно подтверждается сопоставлением полученных результатов с данными отечественного и зарубежного опыта, посвященного проблеме распространенных флегмон мягких тканей. Диссертационная работа опирается на широко известные и принятые в научном сообществе взгляды на тактику ведения пациентов с данной патологией.

Достоверность обосновывается также адекватным дизайном исследования, которое носит рандомизированный сравнительный интервенционный проспективный характер, с выделением 2 групп пациентов. Использование современных высокоточных методов исследования гемостаза, бактериологического и гистологического исследования, современных методов статистической обработки делает полученные выводы достоверными. Все научные положения документированы таблицами и рисунками.

Выводы диссертации четко сформулированы, объективны, вытекают из содержания работы, соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации подтверждают высокую ценность настоящей научной работы.

Достоверность результатов подтверждается также 11 публикациями, в том числе 5 статьями в изданиях, которые входят в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Фундаментальные разработки алтайской школы хирургов и гемостазиологов по проблемам гемокоагуляции и фибринолиза при хирургической патологии хорошо известны в нашей стране. Данное диссертационное исследование является достойным продолжением этого направления, решая конкретную научную задачу.

Исследование распространенных флегмон выбрано весьма удачно в качестве «модели» для изучения механизмов хирургической гемокоагуляции и фибринолиза. Это и определяет научную новизну диссертации.

Во-первых, автором получены новые сведения об особенностях развития так называемой «септической коагулопатии» и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Именно эти патологические процессы играют значимую роль в прогрессировании гнойно-некротического процесса, когда все фасциально-клетчаточные пространства дренированы хирургическим путем.

Нарушения в системе гемостаза и фибринолиза у больных с распространенными флегмонами мягких тканей носят прогрессирующий характер и усугубляются при нарастании тяжести течения воспалительного процесса. Автором установлено снижение активности антитромбина III (до 75-85 % при средне-тяжелом, 60-75 % при тяжелом и ниже 60% при крайне-тяжелом течении), плазминогена (до 75-90 % при средне-тяжелом, 65-75 % при тяжелом и ниже 65% при крайне-тяжелом варианте), протеина С (до 60-70 % при средне-тяжелом, 50-60 % при тяжелом и ниже 50% при крайне-тяжелом течении) и усиление депрессии фибринолиза.

Во-вторых, автором впервые обоснован способ коррекции септической коагулопатии в лечении распространенных флегмон мягких тканей, который заключается в комбинированном применении свежезамороженной плазмы, гепарина и ингибиторов протеиназ, которые назначаются в зависимости от особенностей клинического течения гнойно-некротического процесса.

По мере нарастания тяжести течения заболевания объем свежезамороженной плазмы должен быть увеличен для восполнения дефицита антитромбина III и компонентов фибринолитической системы. При тяжелом и крайне тяжелом течении гнойного процесса требуется увеличение дозы ингибиторов протеиназ.

В результате применения разработанного комплекса при всех типах течения гнойного процесса отмечено более быстрое и выраженное повышение активности антитромбина III, плазминогена, снижение фибриногена, а у больных со средне-тяжелым течением распространенных флегмон мягких тканей большинство показателей гемостаза приближалось к нормальным значениям.

В-третьих, автором дополнительно подтверждена причина неэффективности антибактериальной терапии при флегмонах мягких тканей. Блокада микроциркуляторного русла при коагулопатии препятствует проникновению антибактериальных препаратов в очаг воспаления.

В-четвертых, научную новизну представляет и сам принцип планирования и реализации исследования – рандомизированное сравнительное интервенционное проспективное исследование. Всем хорошо известно, насколько труден подобный подход именно в хирургии. Это заслуживает уважения и всяческой поддержки.

Значимость для науки и практики результатов диссертации

Практическая значимость диссертации является продолжением ее научной новизны и неразрывно связана с ней.

Более быстрое купирование септической коагулопатии и ослабление синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови под влиянием разработанного лечебного подхода сопровождается конкретным повышением эффективности лечения распространенных флегмон мягких тканей, а именно:

- отмечено более быстрое (в 1,9 раза) купирование отека в области воспаления,

- более быстрое (в 3 раза) нормализация температуры тела,
- более быстрое (на 4,5 дня) прекращение гнойного отделяемого из ран,
- более быстрое (на 5,2 дней) заполнение раны грануляционной тканью,
- уменьшение частоты развития сепсиса и прогрессирующей полиорганной недостаточности с 21,8% до 10,6%,
- уменьшение количества микробных гангрено конечностей с 11,5% до 3,5%,
- снижение летальности с 29,9% до 11,8%,
- ускорение срока перехода к выполнению пластического закрытия раны с 27,3 до 17,4 суток.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные выводы и практические рекомендации диссертационной работы целесообразно внедрить в работу хирургических отделений, отделений хирургической инфекции центральных районных, городских, областных и республиканских больниц, научно-исследовательских институтов, Национальных медицинских исследовательских центров хирургии.

Результаты диссертации можно использовать в образовательном процессе в медицинских вузах при подготовке по программе высшего образования «ординатура» по специальности «хирургия», а также по программам дополнительного профессионального образования по специальности «хирургия».

Сформулированные автором теоретические положения могут быть положены в основу других научных исследований, направленных на решение проблемы прогнозирования, предупреждения и лечения распространенных флегмон мягких тканей.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

Диссертация написана в классическом стиле, ее содержание изложено на 167 листах, состоит из введения, главы «Обзор литературы», 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы. В список литературы включены 214 источников, из них 132 отечественных и 82 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 36 таблицами и 14 рисунками.

Введение содержит обоснование актуальности и новизны работы, в нем четко сформулированы цель и задачи исследования. Для достижения поставленной цели автор ставит 4 задач, требующих решения.

В главе 1 («Обзор литературы») автор всесторонне проанализировал этиологию и патогенез распространённых флегмон мягких тканей, рассмотрел проблему сепсиса как наиболее грозного осложнения. Помимо основных традиционных направлений лечения флегмон мягких тканей, автор рассматривает аспекты нарушения микроциркуляции и развитие ДВС-

синдрома у больных с гнойно-септическим процессом в целом, и на этом основании делает вывод о необходимости включения в стратегию лечения мероприятий по купированию коагулопатии и фибринолиза.

Представленный анализ литературы свидетельствует об актуальности избранной темы диссертации, рассматривает опыт многих исследователей, занимавшихся изучением данного вопроса, и позволяет всесторонне оценить масштаб проблемы.

Глава 2 («Методология и методы исследования») посвящена описанию дизайна, клинической характеристике пациентов и методам исследования. Сопоставление групп пациентов дано очень скрупулезно по самым различным параметрам. Выделенные группы не имели статистически значимых различий по клинико-морфологическим характеристикам течения гнойно-некротического процесса и другим параметрам исходного состояния и по объему выполненного вмешательства. Автор преднамеренно делает это так подробно, чтобы доказать, что различия в эффективности лечения двух групп пациентов связаны только сугубо с примененной стратегией лечения.

В исследование включено 172 пациента, это вполне достаточный клинический материал, чтобы сделать статистически значимые выводы.

Разделение пациентов по степени тяжести основано на стратификации их состояния по общепринятым шкалам SOFA и APACHE II, что делает этот процесс легко воспроизводимым и проверяемым в практической работе и других исследованиях. Частота различных степеней тяжести подчеркивает важность проблемы: у 71,5% была тяжелая и крайне тяжелая степени заболевания.

Применённые методы статистической обработки современны и достаточны.

В главе 3 («Обоснование применения криоплазменно-антиферментного комплекса в лечении больных распространенными флегмонами») раскрываются особенности применения трех различных вариантов криоплазменно-антиферментного комплекса в зависимости от клинической ситуации.

Дозировка свежезамороженной плазмы, гепарина и ингибиторов протеаз зависит от тяжести течения, распространенности воспаления, изменения показателей системы гемокоагуляции и фибринолиза. Это очень важно как с медицинской точки зрения («безопасная степень вторжения в систему гемостаза»), так и с экономической точки зрения (разумное применение дорогостоящих препаратов крови и ингибиторов протеаз).

В главе 4 («Результаты лечения больных распространенными флегмонами мягких тканей при применении криоплазменно-антиферментного комплекса») дана подробная характеристика динамики клинических и лабораторных показателей у больных со средне-тяжелой, тяжелой и крайне тяжелой формой распространенных флегмон.

Патогенетическим звеном, связующим все патологические процессы, является коагулопатия и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

У пациентов с распространенными флегмонами мягких тканей отмечено снижение уровня антитромбина III, протеина С и плазминогена, угнетение фибринолиза и тромбинемия. Причем по мере увеличения тяжести течения воспалительного процесса наблюдается увеличением уровня падения этих показателей и депрессия фибринолиза.

Автором введено понятие «септическая коагулопатия», которое ранее в литературе не встречалось. При этом, правда, возникает вопрос.

Вопрос №1. Как увязывается в Вашем лечебно-диагностическом подходе средняя степень тяжести распространённой флегмоны мягких тканей, при которой сепсиса (в соответствии с концепцией «Сепсис-3») нет, и регистрируемая Вами при этом так называемая «септическая коагулопатия»?

На мой взгляд, возникающее может быть преодолено тем, что лабораторный синдром «септическая коагулопатия» должен натолкнуть врача на опасность усугубления состояния пациента уже при средней степени тяжести заболевания, то есть быть своеобразным предиктором утяжеления состояния. Корреляция купирования септической коагулопатии с улучшением клинической симптоматики подтверждает прогностическое значение исследования системы гемостаза и фибринолиза у пациентов с хирургической инфекцией в целом. И в этом заключается та самая научная новизна, о которой шла речь выше. Сам термин «септическая коагулопатия» является авторским, оригинальным.

Сепсис развивается у 72,7% пациентов, что обуславливает медицинскую значимость данной патологии. При этом важным моментом является микробиологическая составляющая проведенной работы. У 34,6% пациентов выявляется резистентная флора, что делает это проблему важной не только с гемостазиологической точки зрения. Ведь даже адекватная коррекция коагулопатии и фибринолиза будут неэффективны при наличии такой флоры.

С учетом особенностей поражения фасциально-клетчаточных пространств следует предполагать этиологическую роль анаэробной неклостридиальной инфекции. Если в таблице приведены результаты бактериологического исследования периферической крови, то результатов микробиологического исследования раневого экссудата я не обнаружил. В связи с этим возникает вопрос.

Вопрос №2. Какова роль и удельный вес факультативных анаэробов в этиологии распространённых флегмон мягких тканей? Есть ли отличия изменений гемокоагуляции и фибринолиза у пациентов с аэробной и анаэробной инфекцией?

Диссертация является хирургической, и мне, как и любому хирургу, были интересны и важны другие методы лечения этих тяжелых пациентов, в том числе и результаты местного воздействия на воспалительный процесс. В связи с этим возникает вопрос.

Вопрос №3. Есть ли отличия в эффективности применения вакуум-ассистированных повязок у пациентов, у которых применяли и у которых не применяли криоплазменно-антиферментный комплекс?

С учетом того, что у 71,5% была тяжелая и крайне тяжелая степени заболевания, результаты, полученные автором, заслуживают всяческого уважения.

В **заключении** соискатель обобщает результаты диссертационной работы, выделяет ключевые моменты исследования.

С уверенностью можно сказать, что цель исследования достигнута.

Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов и отвечают поставленным задачам диссертационной работы. Важное значение имеют практические рекомендации, необходимость внедрения которых в клиническую практику не вызывает сомнений.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Замечания и вопросы

Диссертация близка мне по мировоззрению. Возникшие вопросы, которые я отразил в соответствующих разделах отзыва, подтверждают мой интерес и глубину раскрытия проблемы.

Данная диссертация, которая, на первый взгляд, казалось бы, не содержит прямых технических усовершенствований, является однозначно хирургической, ибо благодаря своей фундаментальной составляющей, фактически посвящена патогенезу хирургических заболеваний, причем очень многих, относящихся к разделу гнойной хирургии.

В связи с тем, что рассматриваемые механизмы гемокоагуляции и фибринолиза являются универсальными для всех гнойных патологических процессов в организме человека, мы также применили криоплазменно-антиферментный комплекс при абсцессах легкого, эмпиеме плевры, при деструктивном панкреатите и можем подтвердить эффективность такого подхода.

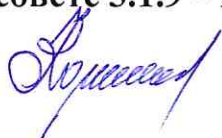
Работа написана хорошим литературным русским языком, достаточно легко воспринимается, несмотря на сложность лабораторной и гемостазиологической терминологии. Тщательность, пунктуальность и честность анализа полученных результатов вызывает уважение.

Заключение

Диссертационная работа Зинченко Виктора Юрьевича на тему «Применение криоплазменно-антиферментной терапии в комплексном лечении больных распространенными флегмонами мягких тканей» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научно-

практической задачи, имеющей важное значение для современной хирургии, – повышение эффективности комплексного лечения больных распространенными флегмонами мягких тканей за счет купирования септической коагулопатии и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, что полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., №842 (с изменениями, содержащимися в Постановлениях Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г., №335, от 02.08.2016 г., №748, от 29.05.2017 г., №650, от 28.08.2017 г., №1024, от 01.10.2018 г., №1168, от 20.03.2021 г., №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Зинченко Виктор Юрьевич – заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 – Хирургия (медицинские науки).

**Официальный оппонент -
заведующий кафедрой хирургии
Института профессионального образования
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
заслуженный деятель науки Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
(шифр специальности в совете 3.1.9 – хирургия)**



Корымасов Евгений Анатольевич

Согласен на обработку моих персональных данных



Корымасов Евгений Анатольевич

13 октября 2022 года

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
Адрес: 443099, г. Самара,
ул. Чапаевская, д. 89.
Тел: +7 (846) 374-10-04, доб. 4173
Факс: +7 (846) 333-29-76
Сайт: <http://www.samsmu.ru>;
info@samsmu.ru,
kaf_hiripo@samsmu.ru

