

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук **Хорошилова Сергея Евгеньевича**
о научно-практической ценности диссертационной работы

Зарифова Шохруха Ислонкуловича на тему:

«Комбинации методов плазмафереза и непрямого электрохимического окисления в комплексном лечении острой печёночной недостаточности»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.01.12 – анестезиология и реаниматология

Диссертационная работа Зарифова Шохруха Ислонкуловича на тему: «Комбинации методов плазмафереза и непрямого электрохимического окисления в комплексном лечении острой печёночной недостаточности» посвящена актуальной проблеме современной анестезиологии-реаниматологии - повышению эффективности лечения больных с острой печеночной недостаточностью (ОПечН), снижению летальности и инвалидизации. Развитие ОПечН, как правило, сопряжено с полиорганной недостаточностью (ПОН) и клинической манифестацией синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), особенно в случаях декомпенсации. В последние годы в литературе ССВО рассматривается как неспецифический ответ организма на любые повреждающие воздействия. Недостаточно эффективные результаты лечения ОПечН определяют целесообразность проведения представленного исследования. Внедренные в последние годы в клиническую практику методы эфферентной и экстракорпоральной детоксикации, а также гемо-, плазмо- и лимфокоррекции значительно улучшили результаты лечения и исходы ОПечН. К сожалению, иногда не отмечается существенного клинического эффекта от проводимых экстракорпоральных вмешательств, так как при ОПечН скапливаются токсические вещества различной молекулярной массы, а также различной химической структуры. Многие из этих молекул не обладают способностью водорастворимости, циркулируют только в ковалентной связи с альбумином и не элиминируются при использовании

традиционных методов экстракорпоральной детоксикации. Это обуславливает необходимость поиска новых эффективных методов, направленных на моделирование детоксикационной функции печени, легких и других детоксицирующих систем. Решение данной проблемы осуществлено путем применения комплексного лечения, в том числе и комбинированными методами эфферентной терапии.

Целью работы является улучшение результатов диагностики и лечения больных с острой печёночной недостаточностью. Цель четко обозначена автором, выполнима в рамках проводимого исследования.

Сформулированные 4 задачи позволили автору достичь выполнения намеченной цели. Для разработки выбранных автором направлений исследование разделено на 3 этапа, при выполнении которых использованы современные методические подходы, а результаты составляют **научную новизну** проведенного исследования. Она заключается в том, что впервые в Республике Таджикистан проведен ретроспективный и проспективный клинический анализ этиологии и частоты ОПечН, а также развития других сопутствующих органных осложнений. Изучены и выявлены основные изменения показателей гомеостаза (биохимических, гемостаза, реологии, кислотно-щелочного состояния (КОС), газов и электролитов) в зависимости от тяжести течения ОПечН, имеющие стадийность клинических и инструментально-лабораторных проявлений, осложняющиеся печеночной энцефалопатией (ПЭ), синдромом эндогенной интоксикации (СЭИ), диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС), гепато-пульмональным и гепато-ренальным синдромами - от компенсированных до декомпенсированных стадий. Выявлены взаимозависимые и взаимоотягощающие патогенетические механизмы нарушения показателей центральной, регионарной печеночной и легочной гемодинамики у больных с ОПечН в зависимости от тяжести течения основного и сопутствующих заболеваний и развивающихся осложнений. Проведена сравнительная оценка групп больных с ОПечН, получивших консервативную интенсивную

терапию (КИТ) и ее комбинации с высоко- (ВОПФ) и среднеобъемным (СрОПФ) плазмаферезом, а также сочетанием с непрямым электрохимическим окислением крови (НЭХОК) и плазмы (НЭХОП), дана оценка возможности реинфузии детоксицированной аутоплазмы в комплексном лечении острой печеночной недостаточности. Изучено влияние комбинированных методов лечения КИТ+ВОПФ, КИТ+ВОПФ+НЭОК, КИТ+СрОПФ+НЭОП на показатели гомеостаза, токсичности, центральной, печеночной и легочной гемодинамики. На основании выявленных спектров токсичности (низко-, средне-, высоких молекул и олигопептидов, а также их гидрофильности, гидрофобности и амфифильности) крови и плазмы у больных ОПечН разработаны показания, противопоказания и критерии эффективности методики КИТ+СрОПФ+НЭОП и реинфузии детоксицированной аутоплазмы у этой категории больных.

Совокупность научных положений, выдвинутых автором на основании собственных исследований, имеет большое значение для **науки и практики**. Результаты проведенного исследования могут быть использованы для улучшения результатов лечения больных с ОПечН. Для объективизации тяжести, прогноза, корректности в подборе программы КИТ у больных с ОПечН рекомендуется, наравне с определением параметров гомеостаза (токсичность, гемостаз, КОС и газы крови, электролиты), в комплекс диагностических мероприятий автор рекомендует обязательное включение доплерографического исследования сердца для определения типа кровообращения, степени легочной гипертензии, структурно-функционального состояния печени и ее кровотока. Больным ОПечН, осложненной острым почечным повреждением, для купирования печеночной и уремической энцефалопатии, отека головного мозга рекомендуется применение комбинированной КИТ с включением в программу изолированной ультрафильтрации (ИУФ). Для повышения КОД крови следует проводить инфузию маннитола 1 г/кг массы с целью перераспределения жидкости из интерстициального пространства в

сосудистую систему с последующим подключением экстракорпоральной детоксикации – гемодиализа (полисульфоновые гемодиафилтры F-60 и HF-80 или диализатор с высокопоточной high flux мембраной HPS 6-8) для элиминации необходимого количества (до 10 литров) избыточной жидкости, а также токсичных гидрофильных и амфифильных компонентов. Это способствует значительному снижению клинических проявлений смешанной энцефалопатии и отека мозга. Для коррекции СЭИ 2-3 степеней у больных с ОПечН, в связи с высокой эффективностью элиминации и детоксикации всего спектра токсических соединений (низкомолекулярных, средне- и высокомолекулярных, гидрофильных, гидрофобных и амфифильных), отсутствием негативного воздействия на кровь, возможностью реинфузии детоксицированной аутоплазмы при повторных сеансах, что имеет высокий экономический эффект, рекомендуется комбинированная методика КИТ+СрОП+НЭХОП. Экстракорпоральную коррекцию рекомендуется проводить «интенсивным методом» в течение 24-48 часов за 3-4 экстракорпоральных операций.

Высокая степень обоснованности и достоверности основных научных положений, выводов и практических рекомендаций подкреплена обследованием и лечением достаточного количества пациентов и сравнением их результатов с показателями контрольной (здоровые) группы. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне, с использованием высокоинформативных методов исследования, с обработкой данных глубоким статистическим анализом. Поэтому полученные автором результаты можно считать достоверными, а выводы и практические рекомендации - вполне обоснованными.

Объем и структура диссертации. Работа выполнена в традиционном стиле, изложена на 175 страницах, иллюстрирована 18 таблицами и 7 рисунками; состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав собственных исследований и их

обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 149 источников, из которых 78 англоязычных.

Введение посвящено обоснованию актуальности проблемы, ее новизны, практической значимости, четко сформулированы цель, задачи исследования, также диссертантом вынесены на обсуждение 5 положений, выносимых на защиту, которые способствуют раскрытию цели и задач исследования.

Первая глава посвящена тематическому обзору литературы. Автором проведён анализ актуальной литературы по заданной проблеме, затронуты все стороны оценки патологического процесса ОПечН и сопоставлены мнения различных авторитетных авторов. Подробно рассмотрен патогенез, проведен дифференциальный анализ отличительных особенностей ОПечН, представлены современные методы лечения с обсуждением их достоинств и недостатков. Анализ основных публикаций показывает, что тема представленного диссертационного исследования является актуальной на сегодняшний день, а также определена необходимость дальнейшего совершенствования методов лечения.

Вторая глава характеризует состояние больных и методы их исследования. Объём исследования составили 110 больных с ОПечН различной этиологии и 30 практически здоровых добровольцев. Тщательно были собраны данные анамнезов, этиология развития печеночной недостаточности, проведено детальное объективное исследование. Тяжесть состояния определяли по современным методикам с использованием прикладных компьютерных программ.

Третья глава посвящена особенностям показателей центральной, легочной и регионарной печеночной гемодинамики у больных с ОПечН. Автор производил основные измерения в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации Эхо-КГ по стандартным методикам. Для выявления режима кровообращения у больных ОПечН вычислялись параметры общей и легочной гемодинамики. У больных с ОПечН в

зависимости от тяжести течения заболевания, легочной гипертензии (ЛГ) выявлены взаимозависимые и взаимоотягощающие реакции общих показателей гемодинамики, степени портального и артериального кровотока в печени, которые протекали по 3 типам (нормо-, гипо-, - и гиперреактивный), что являлось патогенетическим фоном нарушения функций печени, клинически протекающих от компенсированных до декомпенсированных форм.

Четвертая глава посвящена научному описанию состояния некоторых показателей гомеостаза, в том числе токсичности крови, при ОПечН. Автор отмечает, что патогенез эндогенной интоксикации при ОПечН сложный и многогранный, так как зависит не только от функционального состояния печени, но и других защитных детоксицирующих систем организма. В работе доказано, что важными и характерными проявлениями ОПечН являются не только печеночная энцефалопатия, но и развитие коагулопатии, при которой нарушаются все звенья гемостаза. Выявлены причины коагулопатий:

Во-первых, нарушение синтетической функция печени, при которой отмечается снижение факторов V, VII, IX и X, за счет чего происходит увеличение протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени;

Во-вторых, происходит разбалансировка гемостаза и прогрессирует эндотелиальная дисфункция (фактически - дисбаланс между прокоагулянтами и антикоагулянтами), приводящие к ДВС-синдрому, тромбозу и кровотечению;

В-третьих, СЭИ, обусловленный избыточным накоплением в системах циркуляции токсических компонентов, непосредственно негативно влияет как на сосудисто-тромбоцитарный, так и на коагуляционный гемостаз и реологию крови;

В-четвертых, нарушения центральной гемодинамики, регионарного кровотока, микроциркуляции, гиповолемии также приводят к адгезии и агрегация тромбоцитов, развитию ДВС с гиперкоагуляцией, коагулопатией

потребления с последующей активацией фибринолиза и гипокоагуляции, кровотечения;

В-пятых, дефицит перфузии печени сопровождается мезенхимальным отеком, уменьшением синтеза альбуминов и увеличением количества глобулинов, вследствие чего повышается вязкость крови, снижается КОД, прогрессирует интерстициальный отек, который извне сдавливает микроциркуляторное русло, уменьшая диаметр сосуда, что также запускает процессы адгезии, агрегации и активизации процессов свертывания и антисвертывания.

Автором изучены показатели и выявлены характерные проявления ОПечН, которыми являются выраженные нарушения гомеостаза и, в частности, гипогликемия, сдвиги КОС и газов крови, а также водно-электролитные нарушения, связанные с функциями печени по регуляции и участия в обмене стероидных гормонов, сердечно-сосудистыми, гемодинамическими и легочными осложнениями.

В **пятой**, главе автором описана комплексная интенсивная терапия ОПечН с применением комбинированных методов эфферентной терапии, в частности методов плазмафереза и непрямого электрохимического окисления плазмы, которые непосредственно зависят от многих факторов: этиологии и причины, вызвавших печеночную дисфункцию, тяжести течения патологии, развившихся органных осложнений сопутствующих заболеваний, степени энцефалопатии, глубины нарушения параметров гомеостаза, а также функционального состояния других детоксицирующих систем организма и их компенсаторных возможностей, которые необходимо учитывать при составлении программы КИТ. Разработанные автором методики доказали свою эффективность на достаточном количестве больных. Получены достоверно значимые результаты по сравнению с показателями при поступлении. Использованные методики являются патофизиологически обоснованными и экономически выгодными.

В **заключении** диссертации интерпретируются полученные данные в сравнительном аспекте с литературными данными.

Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов и являются важными для практической медицины. Результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в практике интенсивной терапии. Основные результаты диссертации отражены в 7 научных работах, 4 из которых опубликованы в журналах, поименованных в перечне рецензируемых ВАК РФ изданий, в которых рекомендуются публикации по темам научных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Принципиальных возражений положения и выводы работы не вызывают. Диссертация представляет собой законченный труд, написана грамотно, читается легко и с интересом. Материалы работы изложены последовательно и логично. Задачи, поставленные в работе, выполнены, а цель достигнута. Диссертация выполнена в соответствии с современными методическими требованиями. Выводы основаны на результатах проведенных исследований. Практические рекомендации четкие и последовательно вытекают из полученных результатов.

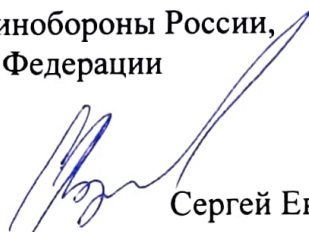
Заключение

Диссертационная работа Зарифова Шохруха Ислонкуловича на тему: «Комбинации методов плазмафереза и непрямого электрохимического окисления в комплексном лечении острой печёночной недостаточности», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.01.12 – анестезиология и реаниматология является законченным и качественным исследованием, посвященным актуальной проблеме современной анестезиологии-реаниматологии – лечению больных с острой печёночной недостаточностью. Опыт, обобщенный автором в данной работе, необходимо использовать в учебном процессе и в практической деятельности.

По объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости данная диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени, а ее автор достоин искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.01.12 – анестезиология и реаниматология.

Отзыв дан в диссертационный совет 73.3.005.01 при ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан»

Официальный оппонент заведующий отделением гемодиализа
ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь
имени акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России,
Заслуженный врач Российской Федерации
доктор медицинских наук



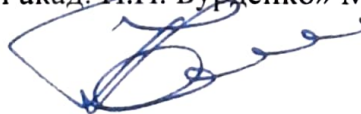
Сергей Евгеньевич Хорошилов

Контактные данные:
105094, г. Москва, ул. Госпитальная пл.3
+7(499)263-55-55, +7 (910) 470-17-76
e-mail:intensive@list.ru

Подпись доктора медицинских наук Хорошилова С.Е. подтверждаю



Начальник отдела кадров
ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь
имени акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России



Ф.Я. Гольдшмидт

« 29 » сентября 2022г.