

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Шапкина Юрия Григорьевича на диссертационную работу Литовкиной Татьяны Евгеньевны на тему «Использование комбинированных эндоскопических инсуффляций в лечении разрывно-геморрагического синдрома (Меллори-Вейсса)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия

**Актуальность темы.** Диссертационная работа Т.Е. Литовкиной посвящена изучению важной темы неотложной абдоминальной хирургии – вопросу лечения больных разрывно-геморрагическим синдромом (Меллори-Вейсса). Среди заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта синдрому Меллори-Вейсса принадлежит одно из ведущих мест среди желудочно-кишечных кровотечений неязвенной этиологии. Хирургические вмешательства, предпринятые по поводу первичного или рецидивного кровотечения, по-прежнему сопровождаются частыми послеоперационными осложнениями и неудовлетворительными показателями послеоперационной летальности. Серьезную озабоченность при этом вызывает превалирование пациентов трудоспособного возраста, что делает совершенствование лечебной тактики не только медицинским, но и социально значимым вопросом. Улучшение исходов лечения больных разрывно-геморрагическим синдромом многие отечественные и зарубежные авторы связывают с оптимизацией диагностики и совершенствованием методик эндоскопического гемостаза. Не вызывает сомнений, что при лечении больных синдромом Меллори-Вейсса целесообразно минимизировать частоту хирургических вмешательств за счет совершенствования минимально инвазивных методик лечения. В последние годы для остановки язвенных гастродуоденальных кровотечений стали использовать порошкообразные гемостатические средства. В связи с этим, весьма

перспективной представляется разработка комбинированного применения гемостатиков и гранулированных сорбентов для остановки кровотечения и последующего лечения больных с разрывно-геморрагическим синдромом, что, несомненно, должно снизить риск рецидивного кровотечения и сократить время пребывания в стационаре. В этом отношении представленная соискателем диссертационная работа является пионерской.

Таким образом, диссертационная работа Литовкиной Т.Е. посвящена решению актуальной научной задачи в области абдоминальной хирургии, а полученные результаты имеют практическую направленность – улучшить исходы лечения больных с разрывно-геморрагическим синдромом.

**Научная новизна исследования.** Научная новизна диссертационного исследования обусловлена результатами проведенных экспериментальных и клинических исследований, позволивших автору сформулировать положения, отличающиеся несомненной приоритетностью в области разрабатываемой тематики. Впервые экспериментально исследована и доказана целесообразность применения комбинации желпластана и сефадекса марки G-25 с целью достижения наилучшего гемостатического эффекта у больных синдромом Меллори-Вейсса. Обоснованность экспериментальных исследований и теоретических положений, разработанных автором, подтверждена положительным опытом их клинического применения в неотложной абдоминальной хирургии. Впервые разработан способ эндоскопического лечения пациентов в клинике с разрывно-геморрагическим синдромом (синдромом Меллори-Вейсса), предусматривающий последовательную инсуффляцию порошкообразного желпластана в количестве 0,2 г, а затем сефадекса марки G-25 в количестве 0,3 г, что подтверждено патентом на изобретение РФ № 2633925.

**Практическая значимость работы.** Проведенные экспериментальные и клинические исследования, логически правильная интерпретация полученных результатов, теоретическое обоснование и разработка нового метода эндоскопического гемостаза у больных с синдромом Меллори-Вейсса имеет высокую практическую значимость.

В исследовании получены новые теоретические знания и практические результаты по особенностям влияния комбинации желпластана и сефадекса типа G-25 на систему свертывания крови. Использование комбинации этих веществ для эндоскопического гемостаза у больных синдромом Меллори-Вейсса оказалось эффективным сочетанием, что позволило улучшить результаты лечения больных.

Разработанная Т.Е. Литовкиной комплексная технология лечения больных с разрывно-геморрагическим синдромом повысила надежность

гемостаза, сократила число рецидивных кровотечений, позволила предотвратить экстренные операции и снизить летальность. Защита кровоточащего дефекта гидрогелевым лечебным комплексом при эндоскопической пневмоапликации приводит к остановке кровотечения у 98,1% больных; ускоряет заживление кровоточащих дефектов с  $9,7 \pm 0,55$  до  $4,7 \pm 0,25$  суток ( $p < 0,05$ ); уменьшает частоту возобновления кровотечения с 14,0% до 1,9% ( $p < 0,05$ ) и сокращает сроки пребывания в стационаре с  $8,0 \pm 1,2$  до  $5,0 \pm 0,5$  койко-дней ( $p < 0,05$ ).

Все предлагаемые автором практические рекомендации доступны и легко осуществимы на практике, могут быть успешно использованы в работе эндоскопических отделений и хирургических стационаров.

**Общая характеристика работы.** Диссертация написана в традиционном стиле и изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения, обора литературы, материала и методов исследования, двух глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 8 рисунками и 7 таблицами. Список литературы включает 225 источников, из которых 155 – отечественных и 70 – зарубежных. Методически работа построена корректно и основана на достаточном экспериментальном и клиническом материале.

Во введении автором представлена высокая актуальность темы исследования, уровень степени ее разработанности, четко сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна работы, а также положения диссертации, выносимые на защиту.

**Обзор литературы** состоит из пяти разделов. Обзор литературы читается с интересом, написан четким и доступным языком. Автором подробно освещена этиология и патогенез разрывно-геморрагического синдрома. При этом показано современное состояние вопроса, подчеркнута социальная значимость в лечении данного контингента больных. В главе подробно обсуждаются вопросы диагностики и лечения разрывно-геморрагического синдрома. В обзоре литературы всесторонне представлено сорбционно-инсуффляционное лечение эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, приведена характеристика различных способов эндоскопического гемостаза, показаны преимущества и недостатки каждого из них. В этой главе соискателем приводятся сведения о гемостатических средствах и возможностях их применения в эндоскопическом лечении больных гастродуоденальными кровотечениями. Детально описаны свойства гранулированных сорбентов, методики и результаты их применения в клинической практике. В завершении обзора

литературы обсуждаются существующие предпосылки к возможности использования порошкообразных гемостатиков и гранулированных сорбентов в комплексном эндоскопическом лечении пациентов синдромом Меллори–Вейсса.

Следует отметить, что структура обзора литературы продумана и построена логично с анализом существующих современных отечественных и зарубежных источников.

Во второй главе подробно описана методология проведения экспериментального и клинического исследований. При этом все исследования были согласованы с этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 1 от 26.05.2015 г.). Было получено письменное согласие всех больных при обязательном соблюдении законодательства Российской Федерации и международных нормативно–правовых актов, ратифицированных Российской Федерацией в сфере научных исследований: Хельсинская Декларация Всемирной ассоциации "Этические принципы проведения научных исследований с участием человека" (1964) с поправками 2000 года; приказ Минздрава РФ № 200–Н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики" от 01.04.2016 г.

При характеристике клинического материала автором выполнен тщательный анализ больных, включенных в научное исследование. Больные с разрывно-геморрагическим синдромом ранжированы по полу, возрасту, этиологическому фактору. Установлено, что кровоточащие дефекты при синдроме Меллори-Вейсса по локализации чаще всего находились в пищеводно–желудочном переходе на правой и задней стенке, при этом преобладали малые и средние размеры дефектов. Наиболее часто встречались дефекты в пределах слизистого (39,2%) и слизисто–подслизистого слоя (55,9%). Дефекты имели единичный характер в 70,6% случаях, а множественные – у 29,4% больных. Показано, что количество разрывов и их длина на объём кровопотери не влияли.

Диссертационное исследование проводилось в два этапа. Первый состоял из экспериментальной оценки влияния порошкообразного гемостатического препарата и гранулированных сорбентов на систему регуляции агрегатного состояния крови и выявлению их оптимальной комбинации для достижения стойкого положительного результата. Второй этап был посвящен разработке эффективного, в то же время, простого метода эндоскопического гемостаза у больных с разрывно–геморрагическим синдромом.

Экспериментальный раздел выполнен с использованием крови здоровых доноров *in vitro* в трех сериях, каждая из которых включала в себя по 17 опытов. Эффект воздействия порошкообразного гемостатического средства (желпластана) и гранулированных сорбентов (асептисорб–Д, асептисорб–ДТ, сефадекс марки G–25) на систему гемостаза осуществлялся с помощью электрокоагулографа Н–334.

Оценка результатов эксперимента *in vitro* выполнена по объективным показателям: начало, окончание и продолжительность свёртывания крови (в секундах), начало ретракции и фибринолиза; скорость процесса свёртывания в относительных единицах – в первую, вторую и третью минуту; минимальная амплитуда, определяющая плотность сгустка и максимальная амплитуда, характеризующая показатель гематокрита.

Клиническое исследование проведено на базе хирургического и эндоскопического отделения БУЗ ВО «ВГКБСМП №1». Выполнен тщательный анализ результатов лечения 102 больных синдромом Меллори–Вейсса: мужчин было 80,4%, женщин – 19,6%.

Несомненным достоинством работы служит формирование двух групп больных для осуществления объективного сравнительного анализа, полученных результатов. При этом использовался метод случайной выборки. Пациенты группы наблюдения (52) и группы сравнения (50), называемые соискателем группой контроля, по этиологии кровотечений, возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, характеру кровотечения, размерам кровоточащего дефекта, продолжительности наблюдения были сопоставимы.

В группе сравнения использовали общеизвестные методы эндоскопической остановки кровотечения без применения местного гемостатического средства и гранулированного сорбента. В комплексное лечение больных обеих групп включали: антациды, ингибиторы протонной помпы, инфузионно–трансфузионную, гемостатическую и симптоматическую терапию строго в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями.

В оценке результатов лечения в обеих группах больных использованы как клинические, так и эндоскопические показатели: сроки окончательного гемостаза, частота рецидивов кровотечения, число экстренных операций, летальность.

Необходимо заметить, что в рецензируемом исследовании использованы современные методы диагностики и лечения больных, современные методы статистической обработки результатов исследований, что позволило получить достоверные результаты.

В третьей главе автором подробно описаны результаты собственных исследований по экспериментальной оценке влияния порошкообразного гемостатика и гранулированных сорбентов на систему регуляции агрегатного состояния крови. Эксперимент методически разработан и осуществлен грамотно. В первой контрольной серии опытов использовалась кювета с кровью донора без порошкообразных исследуемых препаратов. Во второй серии опытов ( $n=17$ ) оценивалась гемостатическая активность исследуемых порошкообразных препаратов (желпластан, асептисорб-Д, асептисорб-ДТ или сефадекс G-25). Перед выполнением третьей серии опытов было проведено исследование *in vitro* по выявлению лучшей совместимости желпластана с одним из гранулированных сорбентов. Проведенные исследования показали лучшую совместимость желпластана с сефадексом G-25. Результаты проведенного экспериментального исследования послужили объективным обоснованием разработки диссертантом нового способа эндоскопического гемостаза. Полагаю, что указание критериев достоверности отличий показателей в таблицах №4 и №5, а также соответствующих пояснений в тексте упростило бы восприятие главы.

В четвертой главе диссертационного исследования приведены результаты совместного применения местного гемостатического средства и порошкообразного сорбента.

Так, автором отмечено, что у всех больных группы наблюдения, которым проводилось эндоскопическое лечение разработанным способом, после пневмоинсуффляции порошкообразных желпластана и сефадекса марки G-25 на поверхности кровоточащих дефектов образовывался защитный нерастворимый гидрогелевый слой, обладающий гемостатическими и цитопротективными свойствами. Этот гидрогелевый гемостатический состав, благодаря своим адгезивным свойствам, плотно фиксировался к кровоточащему дефекту и защищал его от воздействия агрессивного желудочного сока, создавая при этом условия для активного протекания репаративных процессов.

При повторных осмотрах во время ЭФГДС установлено, что гидрогелевый состав удерживался на поверхности дефекта до 4-5 суток. При этом репаративный процесс в группе наблюдения протекал быстрее и качественнее по сравнению с контролем. Так, сроки заживления дефектов в группе наблюдения составили  $4,7 \pm 0,25$  дня ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения сроки заживления дефектов соответствовали  $9,7 \pm 0,55$  дням ( $p < 0,05$ ).

Важно отметить, что при разрывах слизистой оболочки и подслизистого слоя (I – II стадия синдрома) заживление дефектов при лечении желпластаном и сефадексом марки G-25 происходило путем эпителизации

без образования рубца (в группе наблюдения – в 49/94,2%, в группе сравнения – в 32/64,0% случаев), что совпадает с данными других авторов.

Представленный анализ результатов исследований отражает высокую эффективность лечения больных с синдромом Меллори-Вейсса и позволяет рекомендовать разработанный способ эндоскопического гемостаза к широкому внедрению в клиническую практику.

Достоверность основных положений диссертации определяется достаточным объемом экспериментальных и клинических исследований, высоким методическим уровнем выполненной работы с использованием комплекса современных методов исследования и статистической обработки полученных результатов.

В заключение Т.Е. Литовкиной в сжатом виде изложены основные положения диссертационного исследования, проведен анализ основных результатов, показаны преимущества предложенных методов лечения. По результатам работы автором сформулировано 4 вывода, каждый из которых соответствует задаче исследования.

**Практические рекомендации** логичны и доступны для использования практическому врачу. Список литературы содержит основные отечественные и иностранные источники последних десяти лет и составлен в соответствии с требованиями.

Основные результаты и положения диссертации Литовкиной Т.Е. в полном объеме отражены в описании патента на изобретение, в 27 научных статьях по теме диссертации, из которых 5 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и 1 – в журналах, входящей в международные цитатно-аналитические базы Web of Science и Scopus. Уровень внедрения и количество публикаций по теме исследования достаточны.

**Автореферат** полностью отражает содержание диссертационного исследования и раскрывает все основные положения и выводы, написан доступным литературным языком.

При рецензировании представленной диссертации у меня возникли некоторые замечания. В диссертации содержатся орфографические ошибки, опечатки, стилистические погрешности. Целесообразна доработка рисунков 1 и 8, что будет способствовать лучшему пониманию методологии проведения клинических исследований.

Сделанные замечания не являются принципиальными и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертация Литовкиной Татьяны Евгеньевны «Использование комбинированных эндоскопических инсуффляций в лечении разрывно-

геморрагического синдрома (Меллори–Вейсса)» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новый подход в улучшении результатов лечения больных с неязвенными гастродуоденальными кровотечениями. Результаты диссертации имеют большое теоретическое и практическое значение.

Представленная на рецензию диссертационная работа Литовкиной Т.Е. полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №1024 от 28.08.2017 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия.

Заведующий кафедрой общей хирургии  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского  
Минздрава России, Заслуженный врач РФ,  
д.м.н. (14.01.17 – Хирургия), профессор

« 25 » 05 2020 г

Ю.Г. Шапкин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112; Тел.: +7(8452)-273370,  
e-mail: meduniv@sgmu.ru, сайт организации в сети интернет: www.sgmtu.ru

Подпись д.м.н., профессора,

Ю.Г. Шапкина заверяю:

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Минздрава России

« 25 » 05 2020 г.



Т.Е. Липатова