

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук

Журавель Сергея Владимировича

на диссертационную работу Новикова Дениса Игоревича по теме:

«Нарушения системы гемостаза и их коррекция у детей при трансплантации и обширной резекции печени», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 – «Анестезиология и реаниматология»

Актуальность темы выполненной работы.

Гемостаз - это динамический процесс, который является результатом взаимодействия между факторами свертывания, тромбоцитами и фибринолизом, приводящим к образованию и изменению сгустка. Заболевание печени влияет на все эти компоненты как количественно, так и качественно. Пациенты с декомпенсированными стадиями заболеваний печени, с показаниями к выполнению трансплантации печени традиционно рассматриваются в виде группы риска развития комплексных нарушений системы гемостаза. Обычно считается, что у пациентов с циррозом имеется повышенная склонность к кровотечению по причине угнетения витамин - К - зависимых факторов свертывания крови и тромбоцитопении. Но не стоит забывать, что кроме снижения уровня факторов свертывания крови развивается и дефицит естественных антикоагулянтов антитромбина III и протеинов С и S. Следует отметить, что если прокоагулянты преобладают из-за непропорционального снижения антикоагулянтов (протеинов S и С, антитромбина III) и это сопровождается повышением прокоагулянтов (Ф.VIII), то возникает состояние гиперкоагуляции. Возможность развития такого состояния подтверждается исследованиями, в которых сообщается о венозной тромбозии, связанной с циррозом и нецирротическими заболеваниями печени.

У пациентов с циррозом печени имеется множество нарушений в фибринолитической системе, которые могут объяснять феномен ускоренного

фибринолиза. Печень является местом удаления из кровотока тканевого активатора плазминогена, и у пациентов с циррозом отмечается повышенный уровень тканевого активатора плазминогена. Печень также является местом синтеза ингибиторов плазмина, таких как ингибитор активатора плазминогена – 1 и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза. Желателен баланс факторов, которые способствуют и ингибируют фибринолиз. Обычно используемые тесты для оценки наличия и выраженности ускоренного фибринолиза включают время лизиса эуглобулинового сгустка и тромбоэластографию.

Нарушения в системе гемостаза может быть причиной как массивной кровопотери в интраоперационном периоде, (как следствие, массивной гемотрансфузии), так и тромбозов сосудистых анастомозов трансплантата печени, дисфункции трансплантата, а также приводить к увеличению риска послеоперационной летальности.

Следует подчеркнуть, что стандартные коагуляционные тесты, такие как протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) отражают активность только части прокоагулянтных факторов и не учитывают сопутствующее снижение антикоагулянтных факторов, которые ими не оцениваются.

В последние годы инфузионно- трансфузионная терапия во время трансплантации печени базируется на следующих принципах: минимизация применения компонентов донорской крови, использование сбалансированных кристаллоидных растворов, активное использование концентратов факторов свертывания крови, а также аппаратной реинфузии крови.

Следует отметить, что ряд характерных для детей младшего возраста особенностей формирования и развития системы гемостаза, а также принципиальные отличия в этиологии заболеваний и показаний для проведения обширных оперативных вмешательств на печени, таких как трансплантация и обширная резекция печени, не позволяют в полной мере переносить имеющиеся данные взрослой когорты пациентов на детей.

Научно- квалификационная работа Новикова Дениса Игоревича, посвященная изучению нарушений в системе гемостаза у детей младших возрастных групп во время трансплантации и обширной резекции печени с применением вязкоэластических методик исследования гемостаза на разных этапах оперативного вмешательства является актуальной и имеет научную новизну.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

В процессе проведения исследования были использованы, современные, полностью соответствующие поставленным целям и задачам клинические лабораторные и инструментальные методы исследования. Использование современных методов статистического анализа, соответствующих принципам доказательной медицины, подтверждает полученные результаты, что позволяет сформулировать и убедительно обосновать выводы и основные положения, выносимые на защиту. Самостоятельные рассуждения автора, представленные в порядке обобщения результатов, последовательно вытекают из целей и задач работы и имеют важное практическое применение. Результаты работы доступно изложены грамотным языком и наглядно отражены в виде таблиц и рисунков. Основанием для работы послужило достаточное количество клинического материала, включающего в себя результаты проспективного и ретроспективного исследования 140 пациентов, из них 55 пациентам была выполнена трансплантация фрагмента печени.

Выводы диссертации логически вытекают из представленных результатов работы и полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Практические рекомендации имеют высокую практическую значимость и могут быть использованы в клинической практике. Полученные данные и разработанные алгоритмы внедрены в клиническую практику, активно используются как в работе отделения анестезиологии и реанимации I ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», так и на лекциях и семинарских занятиях, докладах на конференциях и съездах.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации для научной и практической деятельности.

Диссертация Новикова Дениса Игоревича на тему: «Нарушения системы гемостаза и их коррекция у детей при трансплантации и обширной резекции печени» имеет высокую практическую значимость как для научной, так и для практической сферы деятельности:

- проведен комплексный анализ нарушений системы гемостаза у детей в возрасте до 11 лет во время операций трансплантации и обширной резекции печени.
- в зависимости от возрастных групп детей проведена сравнительная оценка изменений системы гемостаза, как при трансплантации, так и при обширной резекции печени.
- разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм мониторинга и коррекции нарушений системы гемостаза при трансплантации и обширной резекции печени у детей от 0 до 11.
- Обоснована необходимость применения ротационной тромбоэластометрии для диагностики изменений системы гемостаза в беспеченочном и постбеспеченочном периоде трансплантации печени.
- Показана нецелесообразность рутинного применения компонентов крови и медикаментозных гемостатических препаратов во время основных интраоперационных этапов трансплантации и обширной резекции печени у детей в возрасте от 0 до 11 лет.

Предложенные алгоритмы позволили значительно сократить интраоперационное применение донорских компонентов крови детям во время обширных оперативных вмешательств на печени.

Учитывая высокую новизну и недостаточную освещенность проблемы в отечественной и мировой медицинской литературе, следует рекомендовать распространение полученных данных среди врачей анестезиологов и трансплантологов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению диссертации.

Диссертационная работа выполнена в традиционном стиле.

Диссертация изложена в классическом стиле на 182 страницах печатного текста и наглядно иллюстрирована 27 таблицами и 5 рисунками. Работа состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Введение демонстрирует актуальность проводимого исследования, в полной мере обосновывает научную новизну и практическую значимость диссертации.

Первая глава «Цельориентированная терапия периперационной коагулопатии при трансплантации и обширной резекции печени у детей» представляет собой обзор литературы, посвященный современным взглядам на модели формирования системы гемостаза у детей, на способы своевременной периперационной диагностики нарушений системы гемостаза, а также, пути их прецизионной терапии при трансплантации и резекции печени. Большое внимание в обзоре литературы уделено актуальным подходам к трансфузии компонентов крови.

Во второй главе последовательно описаны материалы и методы исследования. Данные 140 пациентов до 11 лет с гепатобластомой после проведенной полихимиотерапии разделены на 2 возрастные группы, так же данные разделены на проспективную и ретроспективную часть исследования. Разделение пациентов на выделенные возрастные группы научно обосновано.

Третья глава посвящена выявлению лабораторных предикторов развития интраоперационной кровопотери. Проведенный корреляционный анализ позволил определить тесную взаимосвязь между уровнем фибриногена и объемом интраоперационной кровопотери. Интересно, что именно высокий уровень фибриногена перед началом оперативного вмешательства можно отнести к рискам развития массивной кровопотери.

В четвертой главе детально рассмотрены изменения системы гемостаза детей от 0 до 11 лет во время основных периодов интраоперационных периодов трансплантации фрагмента печени от родственного донора. Пациенты разделены на две возрастные группы: Группа I – дети в возрасте от 0 до 2 лет, Группа II – Дети от 3 до 11 лет, распределение между возрастными группами производилось на основании литературных данных об особенностях возрастного формирования системы гемостаза у детей. Лабораторный контроль гемостаза проводился на основе данных классической коагулограммы и четырех тестов ROTEM (INTEM, EXTEM, FIBTEM, NERTEM), позволяющих детально оценить изменения всех звеньев про и антикоагуляционной систем. Выраженные нарушения развиваются во время беспеченочного периода, когда прекращается синтез факторов свертывания крови, а после пуска артериального кровотока трансплантата явления гипокоагуляции усиливаются за счет присоединения системного эндогенных гепариноидов. Автор отмечает, что спустя один час после пуска артериального кровотока трансплантата сохраняющаяся гипокоагуляция носит уже менее выраженный характер и имеет тенденцию нормокоагуляции.

Автор отмечает снижение объема интраоперационной кровопотери у группы пациентов, включенных в исследование в 2021 г. и связывает в том числе с пересмотром тактики инфузионно – трансфузионной терапии. Так базовая инфузия была построена на применении сбалансированных кристаллоидных растворов и 5% альбумина, используемого для компенсации гипоальбуминемии и в качестве натурального коллоидного раствора. Превентивная трансфузия компонентов крови не проводилась.

Пятая глава посвящена динамике изменений системы гемостаза у детей в возрасте от 0 до 11 лет с гепатобластомой, перенесших стандартный курс химиотерапии во время расширенных гемигепатэктомий. Разделение по группам и методы лабораторной диагностики выстроены аналогично четвертой главе диссертации. В исследовании выделено два этапа, вместо четырех при трансплантации печени: первый этап – перед началом разделения

паренхимы печени, второй этап - по завершении разделения паренхимы печени. Выраженных изменений системы гемостаза у детей обеих возрастных групп получено не было, также не было выявлено различий между этапами исследования.

В заключении представлена краткая характеристика работы, обоснованно использование пациентоориентированной терапии нарушений системы гемостаза на основе разработанного алгоритма во время трансплантации фрагмента печени детям, показана нецелесообразность рутинной трансфузии компонентов крови при трансплантации и обширной резекции печени.

Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями, имеющими несомненную ценность. Научные положения диссертации обоснованы и достоверны. Содержание автореферата полностью отражает основные результаты диссертационной работы.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых ВАК научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Принципиальных замечаний по диссертации Новикова Д.И. нет.

Заключение.

Таким образом, диссертационная работа Новикова Дениса Игоревича на тему: «Нарушения системы гемостаза и их коррекция у детей при трансплантации и обширной резекции печени», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 – «Анестезиология и реаниматология» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований достигнута важная цель – разработать клинико- лабораторные подходы к коррекции нарушений системы гемостаза во время трансплантации и обширной резекции печени у детей.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов исследования диссертационная работа Новикова Дениса Игоревича соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 – «Анестезиология и реаниматология».

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (3.1.12),
заведующий научным отделением
анестезиологии Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения города Москвы
«Научно-исследовательский институт
скорой помощи имени Н.В. Склифосовского
Департамента здравоохранения города Москвы»

« 3 » *С.В. Журавель* 2023г



Журавель С.В.

ГБУЗ "НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ"
129090, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, дом 3
Тел 8 (495) 680-41-54
e-mail: sklif@zdrav.mos.ru

подпись д.м.н.,
Журавеля Сергея Владимировича заверяю

Ученый секретарь к.м.н. Шахова Ольга Борисовна

