

ОТЗЫВ

официального оппонента — доктора медицинских наук, заведующего отделом реанимации и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Галстяна Ганнадия Мартиновича** 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 диссертации

Можно выделить несколько аспектов актуальности выполненной диссертационной работы. Во-первых, крайне важна сама по себе проблема обеспечения гемостаза при операциях на печени. Печень играет значительную роль в формировании гемостаза. В ней происходит синтез фибриногена и протромбина, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII факторов свертывания крови, а также ингибиторов свертывания и фибринолиза. Поэтому имеющиеся перед оперативным вмешательством заболевания печени, вызывающие нарушения ее функции, а также само по себе оперативное вмешательство, сопровождающееся резекцией или удалением печени, подключением кровотока способствуют возникновению нарушений гемостаза. Во время самих операций трансплантации или резекции печени причиной нарушений гемостаза могут стать кровопотеря, проводимая трансфузионная/инфузионная терапия, введение гемостатических препаратов, включение печени в кровоток. Причем опасность представляет не только геморрагический синдром, но и тромботические осложнения, поскольку при заболеваниях печени страдает продукция не только факторов свертывания, но что не менее важно – противосвертывающая система, а именно система естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S). Поэтому тот факт, что авторы обратились к этой теме – крайне актуально. Важно, что тщательное

обследование больных было запланировано до оперативного вмешательства, что позволяет выявить имеющиеся нарушения гемостаза.

Не менее важным и актуальным представляется возможность использования интраоперационно интегральных методов оценки гемостаза, которые выполняются point of care, т.е. непосредственно у постели больного или в операционной самими врачами, без участия лаборантов и позволяют получить ответ и принять решение в течение 5-30 минут, что крайне важно в условиях операционной.

Еще одним актуальным аспектом работы является исследование гемостаза у детей разных возрастных групп. Известно, что в первые 5-7 дней жизни у здоровых доношенных детей наблюдается уменьшение в плазме крови концентрации витамин К-зависимых факторов свертывания и развитие физиологической гипокоагуляции, что сопряжено с транзиторным дефицитом естественных физиологических антикоагулянтов и основных компонентов фибринолиза. Такое соотношение свидетельствует о сбалансированности между отдельными звеньями системы гемостаза, хотя и на более низком функциональном уровне, чем у взрослых. В дальнейшем концентрация факторов свертывания и естественных антикоагулянтов начинает постепенно нарастать. Протромбиновый тест, зависящий от активности факторов свертывания X, V, VII и II, нормализуется к 14 дню жизни. К этому же сроку восстанавливается фибринолитическая активность крови. В период новорожденности, когда снижена продукция плазминогена, жидкое состояние крови поддерживается с помощью полиморфноядерных лейкоцитов, то есть альтернативным механизмом фибринолиза. Меняется и продукция естественных антикоагулянтов. У недоношенных детей и детей первых дней жизни нередко выявляется дефицит протеина С. Уменьшение синтеза протеина С и протеина S у недоношенных детей может быть следствием заболевания печени или «незрелости» печени. Выделяют два основных состояния, влияющих на активность протеина С в плазме: дефицит витамина К и инфекция. Оба эти состояния нередко встречаются в раннем младенчестве.

Аутоиммунные синдромы могут также ассоциироваться с приобретенным дефицитом протеина С и протеина S вследствие наличия аутоантител. Все эти факты свидетельствуют об актуальности проведенной работы, в которой были оценены параметры гемостаза у детей разных возрастных групп уже до начала оперативного вмешательства.

В свете описанного диссертационная работа Новикова Дениса Игоревича по теме: «Нарушения системы гемостаза и их коррекция у детей при трансплантации и обширной резекции печени» является, несомненно, актуальной.

Достоверность и новизна научных выводов и рекомендаций.

Достоверность результатов диссертационной работы Новикова Дениса Игоревича обусловлена достаточным материалом ретроспективно-проспективного когортного исследования, в которое были включены данные 140 детей в возрасте от 3 месяцев до 11 лет, соблюдением нормативов теоретического и практического исследования, адекватной статистической обработкой полученных данных. Лабораторные методы, использованные в работе, современные (клоттиновые методы исследования гемостаза, ротационная тромбоэластография, исследования кислотно-основного состояния) и соответствуют цели и задачам исследования. Результаты исследования доступно изложены в главах работы.

Практически рекомендации имеют высокую практическую значимость и могут быть применены в практической деятельности медицинских учреждений, занимающихся операциями резекции и трансплантациями фрагмента печени детям. Выводы диссертационной работы закономерно вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Все это позволяет говорить о достоверности полученных результатов диссертационного исследования.

Научная новизна

В проведенном исследовании впервые проведен анализ нарушений системы гемостаза у детей в возрасте от 0 до 11 лет, которым были выполнены операции трансплантации фрагмента печени от родственного донора или расширенная гемигепатэктомия, показаны изменения гемостаза, возникающие при заболеваниях печени у детей разных возрастных групп

Проведена оценка целесообразности и эффективности применения компонентов крови в рамках инфузионно-трансфузионной терапии, а также медикаментозной коррекции нарушений системы гемостаза на основании возрастных особенностей пациентов, характера и объема перенесенного ими оперативного вмешательства.

Определен характер и объем мероприятий по интраоперационной лабораторной диагностике изменений системы гемостаза у детей до 11 при трансплантации и расширенной резекции печени.

Обоснована необходимость применения ротационной тромбоэластометрии для диагностики нарушений гемостаза на всех этапах трансплантации печени, на основании чего разработан алгоритм лечения нарушений гемостаза у этой категории пациентов.

Показано, что превентивное применение компонентов крови детям во время основных этапов трансплантации фрагмента печени детям не целесообразно. Таким образом, диссертационная работа Новикова Дениса Игоревича на тему: «Нарушения системы гемостаза и их коррекция у детей при трансплантации и обширной резекции печени» имеет высокую значимость как для научной, так и для практической сфер деятельности, в ней в полной мере реализованы поставленные цели и задачи исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации.

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

Цель и задачи диссертационной работы Новикова Дениса Игоревича, а также выводы и практические рекомендации, имеют важное научное значение. Выборка пациентов, использованная автором, методы исследования с их

результатами и их статистическая обработка данных подтверждают достоверность полученных результатов.

Таким образом, задачи, научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации Новикова Дениса Игоревича являются обоснованными и достоверными.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журнале, рекомендованном ВАК Министерства образования и науки РФ.

Структура и оценка содержания диссертационной работы

Объем и структура работы.

Диссертация изложена 182 страницах, иллюстрирована 27 наглядными таблицами и 5 рисунками, список литературы насчитывает 425 источников, из которых 42 отечественных и 383 зарубежных автора. Диссертация имеет традиционное построение и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Во введении автор чётко и последовательно обосновал актуальность проблемы, поставил цель, выделил и сформулировал четыре задачи, для достижения поставленной цели. Также представлены научная новизна и практическая значимость проводимой работы, методология и методы исследования, на основе которых оно было выполнено. На защиту автором выносятся пять положений, соответствующие решению каждой из поставленных задач.

Первая глава посвящена обзору литературы. Автор освещает современное состояние проблемы. Глава называется: «Цельориентированная терапия периперационной коагулопатии при трансплантации и обширной резекции печени у детей» и посвящена нескольким актуальным направлениям анестезиологического обеспечения трансплантации фрагмента печени детям и

расширенной гемигепатэктомии. Описаны исходные расстройства гемокоагуляции у детей с терминальными стадиями заболеваний печени, возможные изменения гемостаза у детей по мере их роста и «созревания» системы гемостаза, предикторы массивной кровопотери во время трансплантации печени, нарушения гемостаза во время трансплантации фрагмента печени. Рассмотрены современные концепции применения компонентов крови (свежезамороженной плазмы, криопреципитата, концентратов тромбоцитов) и различных вариантов фармакологической терапии, как рекомбинантного активированного фактора VII, концентратов протромбинового комплекса, антифибринолитиков. Обсуждены их преимущества и недостатки.

Вторая глава. – «Клиническая характеристика пациентов и методы исследования». В этой главе автор приводит дизайн исследования, дает характеристику пациентов, включенных в исследование. Всего в ретроспективно-проспективное когортное исследование были включены данные 140 детей в возрасте от 3 месяцев до 11 лет. В ретроспективную часть исследования вошло 92 наблюдения (из которых 32 пациентам была выполнена трансплантация левой доли печени или левого латерального бисегмента печени; 60 пациентом- резекция печени). Проспективная часть исследования включила 48 детей в возрасте от 3 месяцев до 11 лет, 23 из которых перенесли трансплантацию левой доли или левого латерального бисегмента печени от родственного донора и 25 -гемигепатэктомию.

Внутри каждой группы операций выделено по 2 возрастные группы пациентов исходя из представленных в литературе данных об особенностях развития системы гемостаза у детей. В главе четко поставлены критерии включения и исключения, описаны методы статистической обработки данных.

Представлены методы лабораторного обследования, методы анестезии, интраоперационного анестезиологического мониторинга, ротационной тромбоэластометрии. Этапы оперативного вмешательства, на которых эти методы применяли.

При изложении результатов исследования в последующих главах следует признать удачным то, что каждый раздел заканчивается коротким резюме, в котором автор суммирует основные результаты и дает им короткое объяснение.

Третья глава. – «Предикторы массивной кровопотери при обширных оперативных вмешательствах на печени у детей». В этой главе проведен ретроспективный анализ предоперационных лабораторных данных биохимического анализа крови и коагулограммы детей в возрасте от 1 года до 7 лет с гепатобластомой (n= 92). Были выявлены особенности лабораторных показателей в зависимости как от возрастных групп пациентов, так и в зависимости от характера и объема перенесенного оперативного вмешательства. Анализ полученных данных позволил говорить об относительно компенсированном состоянии детей с гепатобластомой перед обширными хирургическими вмешательствами. Наличие терминальных стадий заболевания, при которых имелись показания для гемигепатэктомии или трансплантации не сопровождалось выраженным нарушением функций печени, почек и нарушением коагуляции. Установлена взаимосвязь между величиной МНО, протромбина по Квику и концентрацией фибриногена до операции с объемом интраоперационной кровопотери. При этом, если ожидаемо большая величина МНО коррелировала с большей кровопотерей, то парадоксально, что с большей кровопотерей положительно коррелировала и более высокая концентрация фибриногена, что авторы объясняют тем что повышенная концентрация фибриногена плазмы отражала деструктивное влияние опухолевого процесса на паренхиму печени и его функциональную неактивность.

Четвертая глава – «Интраоперационная динамика лабораторных показателей системы гемостаза во время трансплантации печени детям».

В этой главе автор дает оценку сначала изменениям показателей гемостаза, ротационной тромбоэластометрии кислотно-основного состояния и биохимических показателей на основных этапах трансплантации фрагмента печени. Одновременное использование ROTEM с четырьмя тестами INTEM,

EXTEM, FIBTEM и HEPTEM дает возможность детально оценить роль звеньев системы гемостаза в формировании нарушений функционирования свертывающей и противосвертывающей систем крови. В результате анализа данных становится понятно, что у детей обеих возрастных групп прослеживается схожая картина изменений системы гемостаза.

Обсуждается роль гепариноподобного синдрома в нарушениях гемостаза при трансплантации на основе удлинение АЧТВ, гипокоагуляции по данным теста INTEM.

Автор приводит обоснованные аргументы об отсутствии необходимости рутинной и превентивной коррекции изменений гемостаза, возможности обойтись без применения компонентов крови при штатном течении трансплантации фрагмента печени. Отмечает, что максимальные гипокоагуляционные нарушения развиваются через 15 минут после пуска артериального кровотока трансплантата, когда на угнетение всех функций печени и выраженный дефицит всех факторов свертывания накладывается эффект системного действия эндогенных гепариноидов, попадающих в системный кровоток из разрушенного эндотелия сосудистого русла трансплантата.

В результате проведенного исследования автор разработал алгоритм мониторинга и коррекции нарушений системы гемостаза во время трансплантации фрагмента печени детям в возрасте от 3 мес. до 11 лет с применением интраоперационного тестов ROTЭМ. Применение этого алгоритма позволило по сравнению с историческим контролем значительно на 27% уменьшить интраоперационную кровопотерю.

Пятая глава – «Интраоперационные изменения системы гемостаза во время резекции печени у детей». Пятая глава посвящена изменениям гемостаза у детей в возрасте от 0 до 11 лет во время расширенной гемигепатэктомии. В отличие от четвертой главы в ходе исследования выделено 2 основных этапа – это начало разделения паренхимы печени и конец разделения паренхимы печени соответственно. На протяжении всего хода оперативного вмешательства

автором не было отмечено выраженных нарушений системы гемостаза у детей обеих возрастных групп.

Заключение диссертации представляет собой лаконичную, краткую характеристику выполненного исследования, логично подводящую к выводам и практическим рекомендациям.

Научные положения диссертации обоснованы и достоверны.

Выводы закономерны и полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Практические рекомендации являются логическим следствием основных положений работы и могут быть использованы в практической деятельности специализированных лечебных учреждений.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Работа заслуживает положительной оценки. Отмечена высокая научно-практическая ценность диссертационной работы. Имеются незначительные стилистические погрешности. Существенных замечаний по поставленным в работе целям и задачам, выбору методических подходов и обоснованности выдвинутых автором положений и выводов 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 клинко-лабораторные подходы к коррекции нарушений системы гемостаза во время трансплантации и обширной резекции печени у детей.

Диссертационная работа Новикова Дениса Игоревича по своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов

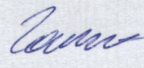
исследования соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. №1168), удовлетворяющим требованиям пунктов 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции от 26 января 2023 г.) "О порядке присуждения ученых степеней", 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
(шифры 3.1.12 – анестезиология и реаниматология, 3.1.28 –гематология и переливание крови),

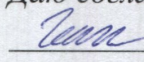
заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Галстян Геннадий Мартинович

«21» февраля 2023г.  Г.М. Галстян

Даю согласие на обработку моих персональных данных

 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 1251677, г. Москва, Новый Зыковский проезд 4.

<https://blood.ru/>

Телефон: +7 (495) 6124252, e-mail: gengalst@gmail.com

Подпись Галстяна Геннадия Мартиновича заверяю

Ученый секретарь ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России

кандидат медицинских наук





У.Л. Джулакян