

«УТВЕРЖДАЮ»

И. о. ректора Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Д.М.И.

Д.О. Иванов

2018 г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения о научно-практической ценности диссертации

Михеева Евгения Юрьевича

на тему: **«Влияние состава догоспитальной инфузионной терапии на течение токсигенной стадии острых отравлений уксусной кислотой»**,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Актуальность исследования

Проблема ранней эффективной терапии отравлений уксусной кислотой относится к числу приоритетных направлений в токсикологии и реаниматологии. Исследований, посвященных аспектам этой проблемы, имеется значительное количество, но все они касаются оптимизации схем интенсивной терапии отравления уксусной кислотой только на госпитальном этапе.

Необходимо признать, что на сегодня в отечественной литературе не содержится информации об эффективности использования на догоспитальном этапе какого-либо из вариантов патогенетически обоснованной инфузионной терапии. В настоящее время одной из актуальных проблем медицины критических состояний является качество проводимой инфузионной терапии, которая преследует несколько принципиальных целей. В первую очередь это увеличение объема циркулирующей крови и улучшение ее реологических свойств, что позволяет восстановить функционирование микроциркуляторного сосудистого русла. Во вторую - увеличение доставки кислорода и питательных веществ, что способствует интенсификации метаболической коррекции на клеточном уровне. Однако, большинство препаратов в большей степени решают только проблему восстановления микроциркуляции, но по ряду причин не могут адекватно влиять на метаболические процессы, которые при критических состояниях декомпенсированы и не обеспечивают энергетическим субстратом будущие репаративные процессы. При отравлении уксусной кислотой как раз и создаются условия неблагоприятного сочетания ряда факторов – гипоксии, как следствие внутрисосудистого гемолиза, гиповолемии за счет потери жидкой части крови на фоне химического ожога, и болевого фактора, потенцирующего гиповолемию за счет централизации кровообращения. Это в целом усугубляет тяжесть гипоксии, которая реализуется на уровне тканей и приводит не только к развитию экзотокси-

ческого шока, но и к антиоксидантной и к полиорганной недостаточности в раннем периоде после отравления.

Поэтому, с учетом частоты отравлений уксусной кислотой в РФ и высокого уровня летальности при указанных отравлениях, возникает острая потребность в обосновании использования растворов антиоксидантной и антигипоксантами направленной именно в раннем периоде после отравления уксусной кислотой. Это будет способствовать ранней коррекции процессов тканевого дыхания на уровне митохондрий, созданию условий для ранней адаптации к гипоксии и нормализации процессов свободно-радикального окисления. Имеющиеся экспериментальные исследования позволяют предположить, что с помощью инфузионных антигипоксантами вполне возможна коррекция гемодинамических параметров при развитии экзотоксического шока, как и уменьшение степени внутрисосудистого гемолиза, что также будут способствовать снижению частоты развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и, в целом, уменьшению летальности.

Разработка эффективных схем лечения, основанных на знании ведущих патогенетических факторов, требует хорошей теоретической базы, обеспечить которую позволяет только правильно выполненное клиническое исследование. С этой точки зрения попытка соискателя изучить влияние ранней инфузионной терапии отравлений уксусной кислотой на различные параметры гомеостаза представляется актуальной и заслуживает всяческого одобрения.

***Формулировка цели и задачи исследования,
обоснованность методических подходов***

Целью исследования Михеева Е.Ю. явилось клинико-патогенетическое обоснование использования раствора на меглюмина натрия сукцината в программе инфузионной терапии с целью предотвращения развития полиорганной недостаточности и снижения летальности в раннем посттравматическом периоде при тяжелом отравлении уксусной кислотой.

Для достижения выбранной цели автором было проанализировано случаев 146 отравления уксусной кислотой у пациентов различного возраста, из которых в процессе стратификации из 60 пациентов были сформированы 4 группы, где на догоспитальном этапе в программе инфузионной терапии использовались различные инфузионные среды. Поэтому и вполне логичны выбранные автором задачи, которые способствовали достижению цели исследования.

Изучить эффективность инфузионной терапии, проводимой на догоспитальном этапе различными инфузионными средами, и оценить на этапе поступления в клинику влияние различных инфузионных сред на показатели центральной гемодинамики, газовый состав крови, показатели гемостаза, критерии синдрома системной воспалительной реакции у пациентов с тяжелым отравлением уксусной кислотой.

Обосновать эффективность инфузионной терапии, проводимой на догоспитальном этапе различными инфузионными средами, на степень выраженности внутрисосудистого гемолиза как основного патогенетического фактора, у пациентов с тяжелым отравлением уксусной кислотой на этапе поступления.

Оценить эффективность инфузионной терапии, проводимой на догоспитальном этапе различными инфузионными средами, с учетом их влияния в перспективе развития полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелым отравлением уксусной кислотой в раннем периоде химической травмы.

Определить целесообразность применения раствора меглюмина натрия сукцината для купирования экзотоксического шока, внутрисосудистого гемолиза и ПОН у больных с тяжелым отравлением уксусной кислотой на догоспитальном этапе и разработать алгоритм тактических мероприятий.

Предметом исследования являлись данные клинико-лабораторного исследования пациентов, выполняемого в различное время (на момент госпитализации, в 1, 3 и 5 сутки) после химической травмы. Полученный материал был обработан с использованием стандартных методов статистики. Результаты исследования дали возможность получить достоверные данные, на основании которых, были полностью решены задачи, поставленные в диссертационной работе.

***Наиболее существенные результаты, полученные автором,
их новизна***

Новизна исследования заключается в том, что диссертантом установлена необходимость в проведении ранней инфузионной терапии с использованием раствора меглюмина натрия сукцината пациентам с тяжелым отравлением уксусной кислотой, что позволяет уменьшить степень выраженности внутрисосудистого гемолиза, главного патогенетического фактора, на 45%.

В ходе работы установлено клинически, что на догоспитальном этапе применение 0,9% раствора натрия хлорида в программе инфузионной терапии у больных с тяжелым отравлением уксусной кислотой не улучшает показатели, отражающие работу сердечно-сосудистой системы, не способствует эффективной коррекции гиповолемии и коагулопатии, а напротив, увеличивает продолжительность ацидоза, длительность внутрисосудистого гемолиза, что способствует развитию полиорганной недостаточности в раннем (до 5 суток) посттравматическом периоде.

Также установлено, что использование раствора меглюмина натрия сукцината на догоспитальном этапе при тяжелом отравлении уксусной кислотой, в отличие от других кристаллоидов и коллоидов, позволяет в первые сутки после химической травмы в 70% случаев избежать развития экзотоксического шока, а в 75% развития пневмонии и в 56% случаев острой почечной недостаточности.

В ходе исследования клинически подтверждены свойства сукцината, приводящие к положительным изменениям со стороны гемодинамики, за счет прямого волемического эффекта, обусловленного вазоактивным действием сукцината.

Также установлено, что использование раствора меглюмина натрия сукцината на догоспитальном этапе при отравлении уксусной кислотой, в отличие от других кристаллоидов и коллоидов, позволяет более эффективно влиять на показатели кислотно-щелочного состояния у больных с тяжелым отравлением уксусной кислотой.

Научное и практическое значение работы и рекомендации по использованию полученных результатов

Выявленные результаты указывают, что включение в схему лечения на догоспитальном этапе у больных с тяжелым отравлением уксусной кислотой антиоксидантных полиионных сбалансированных инфузионных сред (раствор магния натрия сукцината) в 70% случаев способно предотвратить не только развитие тяжелых осложнений (шока, пневмонии, ОПН), но и неблагоприятного исхода тяжелого отравления (снижение летальности на 17,3%), а также позволяет сократить сроки пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии на 8,4 койко-дня.

Диссертация Е. Ю. Михеева имеет выраженную практическую направленность, так как выполнена на достаточном клиническом материале. Полученные данные убедительны, выводы логично вытекают из полученных результатов и являются важными, как для практической медицины, так и для совершенствования теоретических знаний, касающихся изучения патогенеза отравления уксусной кислотой.

Предложенные практические рекомендации по профилактике развития полиорганной недостаточности при отравлении уксусной кислотой могут быть внедрены как в практическое здравоохранение, так и в курс обучения дисциплины анестезиологии-реаниматологии в медицинских вузах.

Личный вклад автора в исследование

Весь материал, представленный в диссертации, собран, проанализирован и обработан лично автором. Он же является автором идеи исследования.

Структура диссертации, стиль изложения, основные выводы и рекомендации

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 201 источником, из которых 54 – в зарубежных изданиях.

Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 36 таблиц и 19 рисунков. Содержание диссертации имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав, содержащей результаты собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Во введении Е.Ю. Михеев обоснованно излагает актуальность исследования, формулирует цель и задачи исследования, излагает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, положения, выносимые на защиту, информацию о личном вкладе в выполнении диссертационной работы и о внедрении результатов в практическое здравоохранение.

В главе «Обзор литературы» автор представляет полную картину современных знаний по теме диссертационного исследования. Евгений Юрьевич последовательно излагает современные представления о роли гипоксии, гипозергоза при отравлении уксусной кислотой в развитии полиорганной недостаточности. Диссертант рассматривает в этой главе гипоксию с позиций не только клинициста, но и патофизиолога, приводит критический анализ данных литературы. В обзоре литературы очень впечатляет подглава 1.5, где автор освещает перспек-

тивы использования инфузионных антиоксидантов и антигипоксантов в программе инфузионной терапии на догоспитальном этапе при тяжелых отравлениях уксусной кислотой, основанные на последних зарубежных фундаментальных экспериментальных исследованиях. Вполне логично, что, опираясь на экспериментальные данные, Е.Ю. Михеев доказывает необходимость использования на догоспитальном этапе препарата, который бы смог в раннем периоде развития критического состояния уменьшить степень развития ключевых патогенетических факторов, и в первую очередь, гипоксии, ацидоза и коагулопатии, объединенных в понятие «триада смерти». На основании данных литературного обзора автор предполагает, что в условиях критического состояния с развитием смешанной гипоксии создаются условия для развития «сукцинатной недостаточности», устранить которые можно только обеспечив определенный участок дыхательной цепи, а именно II участок, субстратом, т.е сукцинатом. В данной ситуации автор остановился на инфузионном антиоксиданте и антигипоксанте меглюмина натрия сукцинате.

Обзор литературы отличается полнотой, акцентуацией внимания на нерешенных вопросах и противоречивых суждениях, что лишний раз подчеркивает актуальность исследований Евгения Юрьевича.

Глава «Материал и методы исследования» содержит подробное описание клинического и лабораторного блока исследований, используемых методов. Методы исследования и статистическая обработка современны и соответствуют поставленным задачам. Все исследования выполнены с соблюдением норм действующего законодательства и с одобрения локального этического комитета. Автором проведено грамотное разделение пациентов с учетом критериев включения и исключения, что наглядно представлено в виде дизайна исследования.

В III главе излагаются результаты собственных исследований, где подробно анализируются данные проведенных клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования, приводится сравнительная характеристика результатов обследования пациентов, как при использовании растворов кристаллоидов и коллоидов, так и на фоне введения в программу интенсивной терапии раствора меглюмина натрия сукцината.

Крайне важен вывод, полученный при сравнительном анализе используемых растворов. Выявлено, что применение 0,9% раствора натрия хлорида в программе инфузионной терапии у больных с тяжелым отравлением уксусной кислотой на догоспитальном этапе не улучшает показатели, отражающие работу сердечно-сосудистой системы, не способствует эффективной коррекции гиповолемии и коагулопатии, а напротив, увеличивает продолжительность ацидоза, длительность внутрисосудистого гемолиза, что способствует развитию полиорганной недостаточности в раннем (до 5 суток) посттравматическом периоде. Это еще раз подчеркивает недопустимость рутинного использования 0,9% раствора натрия хлорида на догоспитальном этапе при различных критических состояниях.

Заслуживают внимания полученные результаты оценки параметров центральной гемодинамики при использовании раствора меглюмина натрия сукци-

ната, где отмечен эффект ранней коррекции волемического статуса и более эффективное купирование экзотоксического шока.

Конечно, результаты, полученные автором при анализе динамики изменений параметров кислотно-основного состояния на фоне инфузии меглюмина натрия сукцината, уже достаточно полно описаны в литературе, что в принципе, не делает работу хуже, а в общем контексте лишний раз подчеркивает антигипоксантную роль Реамберина в коррекции ацидоза при гипоксии.

В целом, структура и способ представления материала отражают достаточно высокий методологический уровень и тщательную проработку научной гипотезы, положенной в основу диссертационного исследования.

В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, показаны все отрицательные и положительные моменты полученных в ходе исследования выводов, а именно роли Реамберина в коррекции ацидоза и гемодинамических нарушений.

В главе «Заключение» Е.Ю. Михеев логично выстраивает собственные клинические результаты в соответствии с имеющимися представлениями о патогенезе отравления уксусной кислотой.

Работа завершается выводами, которые раскрывают суть работы и соответствуют поставленной цели и задачам исследования, являются ее логическим завершением и свидетельствуют о том, что автор решил поставленную задачу. Практические рекомендации конкретизируют прикладное применение полученных в исследовании результатов.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 1 монография и 6 статей в журналах и изданиях, входящих в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Результаты диссертации неоднократно апробировались на конференциях регионального и международного уровней.

Из замечаний следует отметить имеющиеся некоторые стилистические неточности и перегруженность работы табличными данными.

Диссертация производит хорошее впечатление, как научное исследование, имеющее большую теоретическую и практическую значимость. При общей положительной оценке диссертации считаем необходимым в порядке дискуссии задать вопросы, возникшие в ходе знакомства с работой.

Вопросы:

1. Какими физико-химическими свойствами раствора меглюмина натрия сукцината Вы можете объяснить его позитивное влияние на течение токсигенной стадии острых отравлений уксусной кислотой? Как Вы считаете, возможно ли применение других растворов на основе субстратов цикла Кребса с целью интенсивной терапии острых отравлений уксусной кислотой?

2. Чем Вы можете объяснить, что при различных критических состояниях увеличение концентрации сукцината в плазме крови является маркером тяжести патологического процесса, в то время как экзогенное введение данного субстрата обладает выраженным положительным терапевтическим эффектом? Нет ли здесь «биохимического парадокса»?

Настоящий отзыв о научно-практической значимости диссертации Михеева Евгения Юрьевича на тему «Влияние состава догоспитальной инфузионной терапии на течение токсигенной стадии острых отравлений уксусной кислотой» заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ (протокол №11 от 10 мая 2018 г.)

Юрий Станиславович Александрович

194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская 2.
Телефон (812) 591-79-11
E-mail: jalex1963@mail.ru