

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

начальника кафедры анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова доктора медицинских наук профессора Щеголева Алексея Валериановича о научно-практической значимости диссертации Назаретьян Виктории Владимировны «УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

По данным ВОЗ глобальное эпидемиологическое бремя сепсиса не поддается точной оценке. Согласно расчетам, он ежегодно развивается более чем у 30 миллионов человек и, возможно, уносит жизни 6 миллионов. Абдоминальный сепсис является результатом широкого спектра инфекционно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости и среди других клинических форм генерализованной инфекции имеет наибольший показатель летальности, который, несмотря на внедрение в клиническую практику современных рекомендаций, сохраняется на высоком уровне. Это определяет необходимость дальнейшего поиска новых эффективных подходов к оптимизации интенсивной терапии.

Как в стране, так и в мире в настоящее время не прекратилась дискуссия о «правильной» классификации и диагностике сепсиса. Согласно критериям ACC/SCCM, 1992 (Сепсис-1) сепсис рассматривается как клиническое проявление системной (генерализованной) воспалительной реакции в ответ на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую). В зависимости от выраженности воспалительной реакции были выделены различные синдромы: локальное воспаление, сепсис, тяжелый сепсис и септиче-

ский шок. В 2016 году было представлено новое понимание сепсиса (Сепсис-3) – угрожающее жизни состояние, которое возникает, когда реакция организма на инфекцию приводит к повреждению его собственных тканей и органов, и может привести к смерти или серьезному ухудшению состояния. Оно исключило из определения сепсиса синдром системной воспалительной реакции и понятие «тяжелый сепсис».

По современным представлениям нет указаний о решающем значении использования каких-либо биохимических показателей в качестве диагностического инструмента для сепсиса. Биомаркерам отдается роль подспорья в определении сепсиса, но не приоритета. Наиболее часто рекомендуется исследование уровня прокальцитонина и С-реактивного белка, хотя с целью диагностики, определения тяжести сепсиса, а также прогнозирования дальнейшего течения заболевания продолжается поиск и исследование большого количества различных веществ и их сочетаний.

Диссертационная работа Назаретьян Виктории Владимировны посвящена поиску прогностически значимых биохимических показателей в раннем периоде абдоминального сепсиса, построению на их основе математических моделей течения заболевания и исходов, а также исследованию использования лекарственных препаратов с целью улучшения результатов интенсивной терапии сепсиса. Таким образом, актуальность избранной темы не вызывает сомнений.

Научная новизна, степень обоснованности положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, достоверность полученных результатов.

Новизна исследования также не вызывает сомнений. В рамках выполненной диссертационной работы автором выявлены статистически значимые различия величин некоторых биохимических показателей, а также их артериовенозной разницы при благоприятном и неблагоприятном исходе лечения пациентов с абдоминальным сепсисом.

Установлено, что при прогнозировании исходов абдоминального сепсиса оценка уровня С-реактивного белка, фибриногена, фактора некроза опухоли, альбумина в артериальной крови более информативна, чем в венозной.

Выявлены внутренние связи изученных предикторов и выживаемости пациентов в динамике длительного наблюдения при разных схемах интенсивной терапии. Создана прогностическая модель исхода заболевания на основании изучения концентрации белков острой фазы, альбумина в артериальной и венозной крови.

Автором установлено, что включение в схему лечения этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина при абдоминальном сепсисе способствует увеличению кумулятивной доли выживших.

Клинический материал (140 пациентов с абдоминальным сепсисом) является достаточным для анализа. Статистический анализ проведен корректно с помощью многочисленных современных методов обработки данных. Основные научные положения, выносимые на защиту, и выводы обоснованы и логично вытекают из полученных результатов.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Полученные автором результаты представляют большой интерес и ценность для медицинской науки и практического здравоохранения.

Значимость для науки заключается в оценке динамики С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, альбумина, фибриногена в артериальной и венозной крови у пациентов с абдоминальным сепсисом; выявлении наиболее значимых предикторов, определяющих благоприятный или неблагоприятный исход, оценки их чувствительности, специфичности, порогов отсечения; создании одно-, двух-, четырехкомпонентной регрессионной модели для оценки функции выживания.

Кроме того, проведена комплексная оценка эффективности дополнительного применения этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина в схеме интенсивной терапии пациентов с абдоминальным сепсисом.

Практическое значение рассматриваемой диссертационной работы Назаретьян В.В. представляется вполне очевидным. Полученные автором результаты позволяют рекомендовать для использования в клиниках, проводящих интенсивную терапию больных с абдоминальным сепсисом, методику прогнозирования благоприятных и неблагоприятных исходов с целью решения вопроса о коррекции проводимой интенсивной терапии.

Схема интенсивной терапии абдоминального сепсиса с применением этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина внедрена в практику работы отделения реанимации и интенсивной терапии БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» г. Воронежа. Результаты проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии Омского государственного медицинского университета Минздрава России.

Общая оценка структуры и содержания работы.

Работа написана в традиционном стиле, изложена на 131 странице текста, проиллюстрирована 31 таблицей и 38 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики собственных материалов и методов исследования, двух глав с результатами и обсуждением собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, насчитывающего 110 источников, в том числе 63 работы отечественных и 47 зарубежных авторов.

Во введении автор подчеркивает актуальность проблемы, формулирует цель и задачи исследования, характеризует новизну, теоретическую и практическую значимость полученных результатов, определяет положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы на основании анализа современной литературы представлены существующие представления об эпидемиологии, этиологии и

патогенезе абдоминального сепсиса; подходах к диагностике и использованию лабораторных маркеров для прогнозирования исходов течения сепсиса. Отдельно описана значимость исследования С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, альбумина и фибриногена при сепсисе. Отдельная часть главы посвящена патогенетическому обоснованию использования и рекомендациям по назначению антиоксидантов (этилметилгидроксипиридина сукцината) и глутамина. Следует отметить, что в обзоре литературы никак не комментируются работы, показывающие отсутствие улучшения результатов лечения пациентов с сепсисом при назначении глутамина или даже увеличение летальности. В обзоре литературы автор выделяет нерешенные проблемы, что позволяет обосновать цель и задачи исследования.

Вторая глава – материалы и методы. В данной главе охарактеризованы параметры включения и исключения пациентов в исследование, принцип деления на группы, характеристика групп, основные направления интенсивной терапии, методы исследования, мониторинга, статистической обработки. Показано, что в исследование включено 140 пациентов хирургического профиля с различными причинами инфекционного процесса в брюшной полости, удовлетворяющих условиям постановки диагноза «сепсис» по критериям «Сепсис-1». Сформированы две группы по факту назначения или неназначения с первых суток этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина.

Следует отметить, что представленные данные очень скупо характеризуют тяжесть состояния пациентов в группах, особенно в динамике. Так, например, выдержки из диссертации: «через 1 сут у 59,7 % степень полиорганной недостаточности оценивалась в 8 баллов и более» (SOFA) и «пациенты с ОДН (86,2%) находились при поступлении на ИВЛ» – позволяют, вероятно, предположить, что частота тяжелого сепсиса при поступлении была между этими значениями; а «пациенты с ОССН (3,4%) получали адреномиметики с целью поддержки гемодинамики» –

свидетельствует о практически отсутствии септического шока. В работе не представлены привычные для исследований о сепсисе изменения бальной оценки органной дисфункции при помощи шкал, выраженность недостаточности той или иной системы, динамика уровня прокальцитонина, лактата, причины летальных исходов, описание которых могло бы улучшить представление о течении заболевания.

Третья глава посвящена результатам собственного исследования – оценке в каждой из двух групп лабораторных показателей (С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, альбумина и фибриногена) артериальной и венозной крови пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом; выявлению их значимых различий у пациентов в зависимости от благоприятного и летального исхода; оценке чувствительности, специфичности и порога отсечения выявленных предикторов исхода заболевания; сравнению групп по данным показателям.

В четвертой главе показана зависимость функции выживания от найденных предикторов исходов пациентов с абдоминальным сепсисом в обеих группах, построены одно-, двух- и четырехкомпонентные модели для различных значений прогностически значимых показателей, а также проведено сравнение групп и показано влияния на выживаемость сочетанного использования этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина. В главах с собственными исследованиями имеются опечатки и несоответствия показателей, затрудняющие восприятие работы.

В заключении кратко суммированы результаты исследований. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из основных положений диссертации. Они достоверны, строго аргументированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования и имеют существенное значение для практической медицины. Содержание диссертации свидетельствует о знании автором предмета исследования, его высокой профессиональной квалификации.

Автореферат достаточно полно отражает основные положения работы. По результатам исследования опубликовано 4 научные работы, из них 2 в изданиях, включенных в Перечень ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, сделано 2 доклада на конференциях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Полученные данные могут быть использованы в рутинной практике отделений анестезиологии-реанимации хирургического профиля, а также в учебном процессе для обучения ординаторов и слушателей факультетов последовузовского и дополнительного профессионального образования.

Замечания и вопросы к работе.

Указанные при описании структуры и содержания работы замечания не носят принципиальный характер, но есть вопросы, на которые хотелось бы узнать мнение соискателя в ходе публичной защиты диссертационного исследования:

1. Согласно представленным в работе данным при проведении стандартной интенсивной терапии пациентам с абдоминальным сепсисом в условиях отсутствия септического шока (использование вазопрессоров в 3,4% случаев) частота летальных исходов составила 61,4%, что выше показателей многих иностранных и российских публикаций, в том числе представленных в обзоре литературы. Чем обусловлена такая высокая летальность? Какие возможны пути ее снижения у данной категории пациентов кроме применения этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина?

2. Внутривенное введение глутамина подразумевает назначение парентерального питания. Назначалось ли парентеральное питание в обеих группах с первых суток нахождения пациентов в стационаре?

3. Как патофизиологически объяснить существенную артериовенозную разницу исследуемых показателей, в частности альбумина, достигающую 8-9 г/л, при этом то положительную, то отрицательную в разные сроки исследования?

4. Чем можно подтвердить, что различия с первых суток исследуемых показателей обусловлены действием вводимых препаратов, а не случайным распределением больных по группам, учитывая то, что в работе не представлено сравнение групп по лабораторным данным до начала исследования?

5. Каким пациентам следует проводить оценку артериовенозной разницы СРБ, альбумина, фибриногена, фактора некроза опухоли – с тяжелым сепсисом, как указано в практических рекомендациях, или всем больным с сепсисом в том числе без полиорганной недостаточности, в соответствии с критериями включения в исследование.

Заключение

Таким образом, диссертация НАЗАРЕТЬЯН Виктории Владимировны «УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология, является законченной квалификационной научно-исследовательской работой, в которой содержится решение важной научной задачи улучшения прогнозирования результатов и лечения пациентов с абдоминальным сепсисом, имеющей большое значение для анестезиологии и реаниматологии, хирургии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Россий-

ской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности: 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Начальник кафедры (начальник клиники) анестезиологии и реаниматологии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ –
Главный анестезиолог-реаниматолог Министерства обороны
Российской Федерации
Заслуженный врач Российской Федерации
доктор медицинских наук профессор

Щёголев Алексей Валерианович

телефон: +7 (812) 292-32-15; 8 (812) 329-71-48

e-mail: alekseischegolev@gmail.com

адрес: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

Подпись Щеголева А.В. заверяю.

Начальник отдела кадров

Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова



Д. Гусев