

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Саватеевой-Любимовой Татьяны Николаевны о научно-практической значимости диссертации Лукина Вадима Анатольевича «Синдром системной воспалительной реакции при острых отравлениях веществами нейротропного действия», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.04 – токсикология

### **Актуальность темы выполненной работы**

Инфекционные осложнения при тяжелых острых отравлениях веществами нейротропного действия и определяемая ими летальность в различные сроки соматогенной стадии, их прогнозирование и своевременная диагностика, остаются одной из актуальных проблем клинической токсикологии.

Диссертация Лукина Вадима Анатольевича, представляющая собой комплексное системное исследование, посвящена решению одного из вопросов данной проблемы – разработке диагностических и прогностических критериев, характеризующих степень риска развития инфекционных осложнений, вплоть до септического шока, которые являются причиной летальности в соматогенной фазе острых тяжелых отравлений веществами нейротропного действия (нейролептиками и наркотическими веществами опийной природы). Информация, получаемая с помощью современных методов диагностики у больных токсикологического профиля крайне важна для определения тактики лечения и прогноза острого отравления.

Новое решение настоящей клинической проблемы потребовало изучения патогенеза острых отравлений нейролептиками и веществами наркотического действия с позиции системного воспаления, определяющего формирование инфекционных осложнений. До настоящего времени

отсутствовали четкие диагностические алгоритмы и объективные лабораторные маркеры, позволяющие оценить значение синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) у пациентов токсикологического профиля, находящихся в критическом состоянии.

В связи с этим, поставленная автором цель – определение значения SIRS в патогенезе острых отравлений веществами нейротропного действия и оценка возможности его фармакологической коррекции с целью повышения эффективности детоксикационной терапии – является актуальной и направленной на решение важной научной и практической проблемы – снижения летальности пациентов, находящихся в Центрах по лечению острых отравлений.

#### **Научная новизна проведенных исследований и полученных результатов, выводов, рекомендаций**

На основании анализа результатов комплексной оценки показателей, характеризующих развитие SIRS, автор получил новые данные о патогенезе острых отравлений нейролептиками и веществами наркотического действия и установил, что у всех больных данной категории развивается системное воспаление, играющее важную роль в формировании госпитальных пневмоний и сепсиса. Показано, что интенсивность SIRS коррелирует с показателями уровня гипоксии, эндотоксемии и нарушениями гемостаза.

Практическая значимость работы определяется использованием таких параметров, как сывороточные уровни интерлейкина-6, интерлейкина-10, прокальцитонина для диагностики SIRS и таких показателей, как интерлейкин-6, интерлейкин-8 и D-димер в качестве прогностических критериев развития сепсиса. Показана их существенная прогностическая значимость как предикторов развития тяжелого сепсиса у больных с острыми отравлениями веществами нейротропного действия.

По результатам диссертационного исследования автор доказал клиническую эффективность применения синтетического ингибитора на

основе пара-аминометилбензойной кислоты в составе базовой терапии, который, путем купирования ряда проявлений SIRS (активация протеолиза и эндотоксикоза), снижает тяжесть клинической картины острых отравлений, частоту септических осложнений и, в конечном итоге, – летальность.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в токсикологических центрах лечебных учреждений Министерства здравоохранения Российской Федерации, в учебном процессе в медицинских ВУЗах. Приведенные соображения свидетельствуют о безусловной научной и теоретической значимости работы В.А.Лукина.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов исследования**

Автором получены новые данные о роли SIRS в течении клинической картины острого тяжелого отравления нейролептиками и веществами наркотического действия опийной природы, которые позволили сформулировать концептуальный подход к профилактике развивающихся осложнений, в том числе, госпитальных пневмоний.

Представленный в диссертации алгоритм по диагностике SIRS, прогнозированию инфекционных осложнений и вероятности летального исхода имеет несомненное научное и практическое значение для клинических токсикологов и врачей других специальностей, оказывающих помощь пациентам с острыми отравлениями веществами нейротропного действия тяжелой степени, так как позволяют своевременно принять решение о проведении профилактики развития воспалительных процессов и оптимизировать комплекс лечебных мероприятий.

В диссертации показана эффективность комплексного применения синтетического ингибитора фибринолиза, и протеолиза пара-аминометилбензойной кислоты и гепарина (в составе общей детоксикационной терапии) в отношении гиперпротеолиза, обусловленного SIRS, что привело к снижению частоты развития у пациентов осложнений в

виде госпитальных пневмоний и летальности по сравнению с базисной терапией.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

Результаты диссертационного исследования В.А.Лукина достаточно полно представлены в научной печати. По материалам диссертационного исследования автором было опубликовано 28 научных работ, из них 15 - в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, получено три патента на изобретения. Результаты исследования представлены на научных конференциях и съездах, в том числе на III, IV Съездах токсикологов России с международным участием (Москва, 2008, 2013), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Скорая медицинская помощь-2014» посвященной 115-летию скорой медицинской помощи в России (Санкт-Петербург, 2014), на XI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, 2014), на Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации» (Санкт-Петербург, 2016).

### **Оценка содержания диссертации, её завершенность**

Диссертация содержит 289 страниц, в том числе 161 страницу аналитического текста. Труд написан в традиционном стиле и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержит 14 рисунков и 81 таблицу. Библиографический список включает 378 источников, из них 151 отечественных и 227 зарубежных авторов.

Работа оформлена в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации. Введение включает актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, конкретно сформулированную цель. В соответствии с поставленной целью автором были сформулированы адекватные задачи диссертационного исследования. Для их решения были выполнены клинические, инструментальные, лабораторные обследования 413 пациентов, получивших острые тяжелые отравления веществами нейротропного действия, и проведенные при поступлении, в первые, третьи и пятые сутки после госпитализации.

Обзор литературы написан на литературном научном языке и основан на изучении большого количества материала, что говорит об основательной проработке научной проблемы. Необходимо отметить, что автор, анализируя современные представления о закономерностях формирования SIRS на клеточном и молекулярном уровнях, обоснованно сопоставляет их с клиническими проявлениями.

Третья и четвертые главы посвящены подробному исследованию диагностических критериев SIRS при острых отравлениях нейрорептиками и веществами наркотического действия. Показано, что прогностическими показателями развития госпитальных пневмоний в первые сутки после острого отравления нейрорептиками являются концентрации интерлейкина-6 и D-димера, а при острых отравлениях наркотиками – интерлейкина-10, прокальцитонина и D-димера. Проведено описание материала и многочисленных методов исследования. Выбранные методы соответствуют характеру проводимых исследований и свидетельствуют о высоком методологическом уровне работы.

На основании полученных данных автор разработал алгоритмы прогнозирования инфекционных осложнений и летального исхода, которые позволят своевременно проводить профилактику развития воспалительных процессов и оптимизировать лечебные мероприятия.

Практический интерес представляет разработанная балльная оценка развития сепсиса, основанная на количественной оценке содержания в крови IL-6, IL-8 и прокальцитонина, и коагулографический индекс летального исхода, позволяющий уже в первые сутки после поступления пациентов прогнозировать исход острого отравления.

В пятой главе автор исследовал эффективность синтетического ингибитора протеолиза - препарата на основе пара-аминометилбензойной кислоты, в комплексе с гепарином, в составе базисной консервативной терапии у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками. Автором показано, что использование данной комбинации приводит к эффективной и быстрой коррекции эндотоксикоза и способствует профилактике инфекционных осложнений, снижая, тем самым, летальность.

В заключительной части диссертации автором изложены основные положения работы в сравнении с данными литературы. Проведен сравнительный анализ результатов клинических и лабораторных характеристик состояния пациентов с различными вариантами течения клинической картины отравления, позволивший автору, на основании оценки степени выраженности системного воспаления, сформулировать прогноз развития гнойных осложнений и летального исхода, разработать диагностические и прогностические алгоритмы, и обосновать способы фармакологической коррекции некоторых составляющих SIRS.

Выводы соответствуют положениям, выносимым на защиту, и полностью раскрывают их. Практические рекомендации обоснованы и логично следуют из содержания соответствующих глав диссертационного исследования, полностью отвечают поставленной цели и задачам исследования.

## **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций**

Диссертационное исследование В.А.Лукина основано на фундаментальном подходе к изучению проблемы и проведено на обширном клиническом материале. В ходе диссертационного исследования автором проанализирован широкий диапазон лабораторных показателей, характеризующих степень гипоксии, выраженности системного воспаления, состояния гемостаза и фибринолиза, активности протеолиза с использованием традиционных и самых современных методов лабораторной диагностики, а также подробно изучены клинические показатели SIRS. Адекватность методов исследования не вызывает сомнений.

Научные положения, выводы, практические рекомендации, сформулированные по результатам диссертационного исследования, обоснованы, аргументированы и полностью вытекают из результатов работы. Результаты исследования иллюстрированы достаточным количеством наглядных таблиц, рисунков, подтверждающих справедливость сделанных в работе выводов. Данные о диагностических и прогностических критериях развития осложнений при острых тяжелых отравлениях веществами нейротропного действия являются новыми; аналоги в отечественной литературе отсутствуют.

Размеры выборки исследуемых групп и групп контроля были достаточны для получения достоверных результатов. Вся полученная информация была подвергнута статистической обработке на персональном компьютере с помощью современных прикладных программ, что, с учетом объема исследованного материала, определяет достоверность полученных результатов. Для доказательства диагностической значимости отобранных автором критериев развития осложнений был применен корреляционный анализ ROC-анализ (ROC-анализ).

Использованные методы обследования пациентов (сбор анамнеза, клинические наблюдения, оценка уровня сознания по шкале Глазго, оценки

полиорганной недостаточности по шкале SOFA, лабораторные и инструментальные исследования) адекватны цели и задачам работы. Большая часть клинических исследований, анализ результатов лабораторных и инструментальных исследований и статистическая обработка материала, выполнены лично автором

### Содержание автореферата.

Автореферат в полной мере отражает структуру и основное содержание диссертации. Содержит введение, цель, задачи, материалы и методы исследования, результаты, выводы, практические рекомендации, список публикаций, таблицы и рисунки. Автореферат изложен на 48 страницах и написан грамотным научным языком.

Диссертация В.А.Лукина не вызвала принципиальных замечаний, написана научным литературным языком, в ней встречаются единичные стилистические и технические погрешности, которые не влияют на положительную оценку работы. Однако в процессе ее рецензирования возникли следующие замечания (касающиеся некорректных формулировок) и вопросы, имеющие дискуссионный характер:

#### *Замечания*

В разделе «Введение». При изложении *актуальности темы* автор постулирует следующее: «Не определены механизмы фармакологического воздействия на патологические реакции, являющиеся составляющими компонентами ССВР (протеолиз и система свертывания крови), что представляется актуальным». Однако автор сам пишет о необходимости использования ингибиторов протеолиза и фибринолиза, а лекарственные средства подобного механизма действия давно известны и широко применяются в клинической практике. Система же свертывания крови, сама по себе, является не патологией, а жизненно важной физиологической реакцией. При изложении *научной новизны темы* – «Показано, что



интенсивность ССВР увеличивается при развитии госпитальных пневмоний и сепсиса». Это не стоит определять как новые данные, т.к. сам автор пишет о поэтапном формировании системного воспаления - от SIRS до септического шока.

*Вопросы.*

1. Чем вы можете объяснить, что в случае отравления наркотическими веществами уровень показателей, характеризующих наличие SIRS, ниже, чем при отравлении нейролептиками?

2. Почему при отравлении нейролептиками диагностическим критерием служит провоспалительный цитокин IL-6, а при отравлении наркотическими веществами - IL-10?

3. Чем объяснить значительное снижение уровня интерлейкинов (табл.18) у пациентов в период, предшествующий летальному исходу (сепсис), на 5-е сутки по сравнению с 3-ми сутками наблюдения?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертация Лукина Вадима Анатольевича «Синдром системной воспалительной реакции при острых отравлениях веществами нейротропного действия», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.04 – токсикология при научном консультировании доктора медицинских наук профессора В.В.Шилова и доктора медицинских наук Л.П.Пивоваровой, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы, заключающееся в обосновании системы ранней диагностики и прогнозирования формирования инфекционных осложнений у пациентов в соматогенной фазе острых отравлений веществами нейротропного действия тяжелой степени, и сформулированное на основе концепции системного воспаления. Решение данной проблемы имеет важное

значение для клинической токсикологии и может квалифицироваться как новое крупное научное достижение в медицинской науке.

Диссертация по своей актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов, научной и практической значимости результатов исследования полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор - Лукин Вадим Анатольевич - заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.04 – токсикология.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник

ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» РФ

доктор медицинских наук,

профессор

Т.Н.Саватеева-Любимова

Адрес: 197376, СПб, ул. проф. Попова, 15/17

Телефон: (812) 499-1500

Факс: (812) 499-1550

e-mail: drugs\_safety@mail.ru

Подпись Т.Н.Саватеевой-Любимовой заверяю

Ученый секретарь, к.м.н.

Т.Г.Лобова

« 25 04 »

2014

