ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Сенцова Валентина Геннадьевича 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. Академик Неговский В.А. с сотрудниками (1979) предложил новую нозологическую форму - постреанимационная болезнь. Патогенетическими факторами развития постреанимационной болезни является экстремальное воздействие, вызывающее нарушения работы жизнеобеспечивающих органов дыхания и кровообращения на первом этапе и интоксикацией продуктами патологического обмена веществ, связанного с чрезмерным самоповреждающим действием адаптационной стресс - реакции. Изучая особенности диагностики и лечения эндотоксикоза, как проявление постреанимационной болезни при острых экзогенных отравлениях, Лужников Е.А. с сотрудниками (2007) выделяет три стадии эндотоксикоза: начальная (функциональные нарушения показателей гомеостаза, возникающие в токсикогенную фазу отравления и связанные с токсикантом), развитая (клинико - лабораторные проявления эндотоксикоза и функциональные нарушения органов и систем) и терминальная (органная или полиорганная недостаточность). Ильяшенко К.К. (2004) с позиций клинической токсикометрии, нарушений вентиляционной функции легких, состояния гемодинамики и транспорта кислорода, обращает особое внимание на степень выраженности эндотоксикоза при токсическом поражении дыхательной системы. Ильяшенко К.К. и ее ученики тщательно изучили весь комплекс типичных изменений эндотоксикоза и показателей гомеостаза: гематологических, иммунологических, гемореологических, показателей ПОЛ/АОС и обратили особое внимание на развитие пневмонии у больных с отравлением психофармакологическими препаратами (нейролептикамиками) и наркотиками. Однако, и сегодня в патогенезе развития эндотоксикоза при острых отравлениях остается много "белых" пятен.

Учитывая все выше изложенное, диссертант попытался подойти к этой проблеме с точки зрения развития системного воспаления, определяющих формирование инфекционных осложнений в соматогенную фазу острых

отравлений у больных с отравлениями веществами нейротропного действия. В этой связи актуальным представляется проведение комплексного исследования, которое позволить определить роль системной воспалительной реакции в патогенезе острых отравлений нейролептиками и наркотиками, разработать диагностические критерии, определить риски развития госпитальных пневмоний и риски летального исхода, оптимизировать методы профилактики и лечения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Лукина В.А., полностью обоснованы, так как являются результатом хорошо спланированного исследования. Достоинством диссертационной работы является полнота проведенного исследования, охватывающего проблему системной воспалительной реакции у больных с острыми отравлениями нейролептиками и наркотическими средствами как единое целое с позиций клиники, лабораторной диагностики и лечения.

Анализируя комплекс интегральных показателей, автор убедительно показал роль системных воспалительных реакций в патогенезе развития пневмонии и сепсиса в соматогенную фазу химической болезни. Предложил методику оценки интенсивности воспалительного процесса и показал прогностическую значимость, таких показателей, как IL-6, IL-10, прокальцитонин, Д - димер.

Диссертант обосновал применение синтетического ингибитора протеолиза пара – аминометилбензойной кислоты и гепарина в интенсивной терапии тяжелых отравлений нейролептиками.

Значимость для науки и практики полученных результатов исследования. На достаточно большом клиническом и лабораторном материале получены новые данные о роли системной воспалительной реакции в патогенезе развития пневмонии и сепсиса у больных с тяжелыми отравлениями нейролептиками и наркотиками.

Научное и практическое значение исследования заключается в разработке алгоритма диагностики синдрома системной воспалительной реакции, прогнозировании риска развития пневмонии и сепсиса и риска летального исхода.

Убедительно доказано, что включение синтетического ингибитора протеолиза пара – аминометилбензойной кислоты с гепарином в

интенсивную терапию отравлений нейролептиками не только уменьшает частоту воспалительных процессов, но и летальность.

Полнота изложения 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 доложены на Российской научной конференции «Медико-биологические проблемы токсикологии и радиологии» 29–30 мая 2008 года (Санкт-Петербург); на Всероссийской научно-практической конференции «Скорая медицинская помощь-2010» (Санкт–Петербург, 2010); на Всероссийской научно-практической конференции «Скорая медицинская помощь-2011» (Санкт-Петербург, 2011); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Скорая медицинская помощь-2014» посвященной 115-летию скорой медицинской помощи в России (Санкт-Петербург, 2014); на 2-м съезде врачей неотложной медицины межрегиональной общественной организацией «Научно-практическое общество врачей неотложной медицины» (Москва, 2013); на III, IV Съездах токсикологов России с международным участием, (Москва, 2008, 2013); на XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012); на XI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, 2014, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ); на юбилейной научно-практической конференции посвященной 40-летию ФГУП «Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России (Санкт-Петербург, 2014); на учредительном съезде ассоциации «Сообщество анестезиологов и реаниматологов Северо-запада» (отделение ФАР) (Санкт-Петербург, 2015); на Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации» (Санкт-Петербург, 2016).

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК и состоит из введения, пяти глав, заключения, практических рекомендаций,

списка литературы. Работа изложена на 289 страницах, аналитический раздел труда составляет 161 страницу. Библиографический указатель включает 378 источников, из них 151 отечественных и 227 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 81 таблицей и 14 рисунками. Все полученные исследования сведены в таблицы с вычислением необходимых математических ожиданий.

Во введении автором достаточно убедительно аргументирована актуальность исследования, показана ее практическая ценность и научная новизна, изложены цель и задачи работы.

Обзор литературы написан доступным языком с достаточным использованием научной литературы по научным и практическим аспектам изучаемой проблемы.

Вторая глава содержит подробное описание клинических характеристик 413 пациентов с острыми отравлениями веществами нейротропного действия тяжелой степени. Приведены критерии включения и исключения с описанием дизайна исследования. Дана оценка тяжести состояния пациентов с позиций синдрома воспалительных реакций (критерии R. Bone) и тяжести полиорганной недостаточности по шкале SOFA. В разделе представлена детальная характеристика лабораторных методов исследования.

Третья глава посвящена клиническим и лабораторным показателям ССВР у пациентов с острыми отравлениями нейролептиками.

Клинические проявления ССВР оцениваются по критериям R. Bone, и степени органной дисфункции по шкале SOFA. Анализ клинического материала показал, что проявления ССВР с формированием синдрома полиорганной недостаточности выявлена, только в группе В (умершие больные).

Лабораторные исследования показали развитие ССВР в первые сутки после острого отравления по всех группах (А, Б, В) больных и характеризовались увеличением в крови медиаторов острой фазы воспаления: IL-6, IL-10, белка острой фазы – СРБ, маркера активации свертывания крови – Д - димера, прокальцитонина. Выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью выраженной гипоксии (повышение уровня лактата) и содержанием в крови маркеров воспаления: IL-6, IL-10, СРБ, Д – димера и прокальцитонина.

Наряду с клиническими и гематологическими показателями прогностическими критериями развития пневмонии в первые сутки, является увеличение содержания в крови IL-6 и Д - димера.

Бактериологические исследования крови выявили наличие бактериемии у 35 % пациентов в группе с летальным исходом заболевания. В крови пациентов были выявлены золотистый стафилококк (55%), синегнойная палочка (45%), а также протей, коагулазонегативный стафилококк, что свидетельствовало о выраженных нарушениях со стороны иммунитета. На 3–5 сутки после поступления у 83% пациентов, в группе с летальным исходом, наблюдали признаки ССВР, наличие очагов бактериальной инфекции или бактериемии, ПОН; в 20 % случаев высеяны однотипные коагулазонегативные стафилококки (CNS) при трехкратных заборах крови.

Определены пороговые концентрации IL-6, Д – димера, как критерии вероятности летального исхода. Кроме этого, отрицательные значения коагулографического индекса летального исхода (КИЛИ), также свидетельствуют высокой вероятности летального исхода.

Четвертая глава посвящена клиническим и лабораторным показателям синдрома системной воспалительной реакции при острых отравлениях веществами наркотического действия.

Анализ клинического материала также как при отравлениях нейролептиками показал, что проявления ССВР с формированием синдрома полиорганной недостаточности выявлена только в группе В (умершие больные).

Лабораторные исследования показали развитие ССВР в первые сутки после острого отравления по всех группах (А, Б, В) больных. Выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью выраженной гипоксии (повышение уровня лактата) и содержанием в крови маркеров воспаления. Повышение концентрации олигопептидов в плазме крови и на эритроцитах крови свидетельствует о развитии синдрома эндогенной интоксикации. По мнению автора, развитие гепато- и нефропатии у больных группы В является результатом гипоксического повреждения и воспалительных изменений.

Наряду с клиническими и гематологическими показателями прогностическими критериями развития госпитальной пневмонии в первые сутки, является увеличение содержания в крови IL-10, ПКТ и Д - димера. В результате бактериологического исследования биологического материала (со слизистой оболочки глотки, мочи, мокроты) у 95% больных были выявлены

золотистый стафилококк, у 55% пациентов в моче обнаружены энтерококки, синегнойная палочка, протей в диагностическом титре.

Определены пороговые концентрации IL-10, ПКТ и Д-димера, как критерии вероятности летального исхода.

Полученные автором данные позволили предложить алгоритм действий, направленных на выявление признаков ССВР для профилактики развития инфекционных осложнений.

Пятая глава посвящена оценке эффективности применения пара - аминометилбензольной кислоты в сочетании с гепарином. Применение технологии разработанной автором позволил уменьшить частоту развития госпитальных пневмоний на 19,4%, длительность пребывания пациентов на ИВЛ в 2,9 раза, сократить сроки лечения и снизить летальность до 3,1%.

В заключении диссертант анализирует основные положения выполненной работы с имеющимися в литературе данными. Тщательно анализирует клинические и лабораторные данные в выделеных группах больных при отравлениях нейролептиками и опиоидными наркотиками с позиций развития ССВР, риска развития инфекционных осложнений и риска развития летального исхода.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из фактических результатов исследования, четко сформулированы и соответствуют целям и задачам работы.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций.

В диссертационной работе в качестве основной цели автор определил значение синдрома системной воспалительной реакции в патогенезе острых отравлений веществами нейротропного действия тяжелой степени и оценить возможность его фармакологической коррекции. В диссертации применены клинические критерии оценки ССВР и оценки дисфункции органов по шкале SOFA, методы лабораторного исследования для верификации изучаемой патологии. Методика выполнения всех исследований, трактовка полученных результатов и анализ проведены в соответствии с действующими российскими и международными рекомендациями.

В исследование было включено достаточное количество пациентов исследованной группы и группы контроля. Полученные автором результаты обработаны с помощью современных методов статистического анализа.

Таким образом, выполненная работа является объемной, многоплановой и актуальной. Хотелось бы подчеркнуть, что при написании

диссертационной работы диссертант продемонстрировал способность четко, лаконично и конструктивно излагать проблему и обоснованно ее раскрывать.

Содержание автореферата. Автореферат отражает структуру и основное содержания 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.

Существенных замечаний по диссертации Лукина В.А. нет. Считаю необходимым задать соискателю несколько вопросов для лучшего уяснения некоторых положений работы, которые носят дискуссионный характер:

1. *Почему для интегральной оценки степени тяжести больных вы выбрали шкалу SOFA, а не шкалу APACHE- II, SAPS - II или MODS?*

2. *Какие показатели шкалы SOFA отмечались в группах больных А, Б и В (%) на этапах исследования в группах больных с отравлением нейролептиками и наркотиками? Как они соотносились с критериями R. Bone.?*

3. *Чем можно объяснить, что маркерами развития госпитальной пневмонии у больных с отравлением нейролептиками явилось повышение концентрации IL - 6 и Д - димера, а при отравлениях наркотиками IL - 10, Д - димера и ПКТ?*

4. *Не является ли госпитальная пневмония о которой идет речь связана с проведением ИВЛ, т.е. вентилятор - ассоциированной пневмонией?*

5. *Коагулографический индекс летального исхода "работал" только в группе пациентов с отравлением нейролептиками? Если не работал в группе с отравлением наркотиками, то почему?*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Лукина Вадима Анатольевича «Синдром системной воспалительной реакции при острых отравлениях веществами нейротропного действия», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельно выполненной, законченной научно – квалификационной работой, совокупность положений которой содержит решение крупной научной проблемы в области диагностики и прогнозирования инфекционных осложнений у больных с острыми отравлениями веществами нейротропного действия с позиций концепции системного воспаления и решает важное значение для клинической токсикологии.

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 присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к докторским диссертациям ее автор – Лукин Вадим Анатольевич – заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.04 – токсикология.

Официальный оппонент:
Профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ,
Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор Сенцов В.Г.

Подпись профессора Сенцова В.Г. заверяю

Начальник управления кадров ФГБОУ ВО УГМА Петренюк В.Д.

« 26 » апреля 2017 г.

620028, г. Екатеринбург
ул. Репина, 3
Телефон: (343) 214-8671
E-mail: sencov-tox@yandex.ru