



«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ГОО ВПО ДОННМУ
ИМ. М. ГОРЬКОГО

чл.-корр. НАМНУ, проф.

Г.А. Игнатенко

« 24 » 12 2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Апробационного семинара Диссертационного совета Д 01.012.04

при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО

Диссертация на тему: «Профилактика острого послеоперационного повреждения почек» выполнена в Институте неотложной и восстановительной хирургии имени В.К.Гусака МЗ ДНР.

В период подготовки диссертации соискатель Демчук Олег Владимирович работал научным сотрудником отдела анестезиологии и интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР, доцентом кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО.

В 1994 году окончил Донецкий медицинский институт имени М. Горького по специальности «лечебное дело».

В 2009 году защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Выбор метода восполнения кровопотери при операциях на аорте и магистральных сосудах» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «анестезиология».

Научный консультант – Шано Валентина Петровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО.

По итогам обсуждения на Апробационном семинаре Диссертационного совета Д 01.012.04 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО принято следующее заключение:

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании координационного совета Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К.Гусака МЗ ДНР (протокол № 3 от 14 декабря 2017 года).

Актуальность темы диссертации. Острое послеоперационное почечное повреждение – ОППП – это современное, одно из не менее чем 35 определений синдрома острой почечной недостаточности, замененного на термин «острое почечное повреждение» международной междисциплинарной группой (AKIN) в составе ASN (Am. Society of Nephrol.), интернациональной ассоциацией нефрологов (ISN), национальным обществом нефрологов (MKF), ассоциацией реаниматологов и врачей интенсивной терапии (ESICM) (Смирнов с соавт., 2016; Bollomo R., 2009; Hoste E., 2015 и др.).

Постоянный интерес и особое внимание не только медицинское, но и социальное определяется тем, что частое развитие ОПП при различных заболеваниях увеличилась с 181 до 288 на 100000 населения и эти пациенты составляют почти 30% всех больных отделений интенсивной терапии (Смирнов А.В., 2015; Joannidis M., 2017; Mauricio., 2017;

Thakar C.V. et al, 2013; Waikar S et al, 2006).

Летальность при ОППП в отделениях интенсивной терапии достигает 50-70%, несмотря на проведение заместительной почечной терапии, потребность в которой в течение последних 30 лет возросла с 50 до 270 на 1 млн населения (Миронов П.И. с соавт., 2009; Иванов Д.Д., 2012; Tompson D., 2010; Unchino S. et al, 2006; Metha R, et al, 2007; Kellum J. et al, 2018; Denner P., 2010; Hoste E.A., 2015).

При этом в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ОППП занимает особое место, так как повышение в 3-10 раз риска ОППП сопровождается значительным повышением летальности после операций на сердце и сосудах (50%), при травме (47,4%), перитонитах, панкреатите (30%), кровопотере и массивной аллогемотрансфузии (68,4%) на фоне сопутствующей патологии, включая сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническую болезнь, сепсис (Wanener G. et al, 2010; Papta G. et al, 2006; Marshall M et al, 2006; Mar D., 2015). В связи с тяжестью состояния не менее чем 30% больных поступают в отделения интенсивной терапии и у 55% случаев ОППП является составляющей синдрома полиорганных нарушений (Denner P et al, 2010; Metniz P et al, 2012; Parkin C et al, 2008; Thakar C.V. et al, 2013).

При этом, как общепринятая тактика – заместительная почечная терапия – гемодиализ (70%), в сочетании с гемофильтрацией (16,7%) или гемодиализацией (10%) оказалась малоэффективной и даже увеличивает летальность в 7,9 раз, чем без этих методов (Николаев А.Ю., 2002; Непинцев Н.Н., 2000; Kellum J. et al, 2018; Thakar C.V. et al, 2013; Kheterpal S. et al, 2009).

Современная парадигма ОППП определяет главные этиологические факторы его развития на современном клиничко-молекулярном уровне в виде микроциркуляторно-реперфузионного, митохондриального и системно-воспалительного повреждения, как ответ на активацию патогномичными для этого вида ОПП нефротоксинами, включая продукты консервации крови (60.000 Да), ИЛ-6, 18, TNF α (17.000 – 18.000 Да), молекул клеточной и межклеточной адгезии (11.000 Д), свободный гемоглобин (16.000 – 32000 Да), последствия внутрисосудистого гемолиза, гаптоглобулин (140.000 Да), пируват (64.000 Да) и другие. Наряду с этим следует учитывать и «хирургический эндотоксикоз» с ретенционным, резорбтивным, обменным, токсико-инфекционным компонентом, как следствия разрушения тканей при перитоните, панкреонекрозе, абдоминальном сепсисе.

Таким образом, становится очевидной целесообразность профилактики ОППП благодаря уменьшению влияния внутриоперационных факторов почечного повреждения на всех этапах хирургического лечения.

Это предполагает изменение тактики интенсивной терапии ОППП: от заместительной к профилактической. При этом методы детоксикации в раннем послеоперационном периоде должны обеспечивать устранение «пиковых» концентраций патогномичных для этого вида почечного повреждения нефротоксинов благодаря использованию дискретного плазмафереза (Калинин В.Е., 2015; Слифнов А.В. с соавт., 2016; Roncol et al, 2003; Joannidis M, 2017)

Степень достоверности и апробация результатов.

Все клинические этапы исследования проводились автором лично. Соискателем проведен патентный поиск, разработан дизайн исследования, собран клинический материал, проанализированы данные биохимических, иммуноферментных и функциональных методов исследования. В ходе выполнения исследования был использован комплекс современных методов и способов сбора и обработки первичной информации, формирования репрезентативных выборок с подбором объектов наблюдения.

Автор непосредственно принимал участие в клиническом обследовании и лечении всех больных на базе отдела анестезиологии и интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР.

Совместно с соавторами разработана и обоснована технология профилактики острого послеоперационного почечного повреждения на этапах хирургического лечения, обеспечивающей снижение «критической» концентрации нефротоксинов – продуктов «оксидативного», «нейроэндокринного», «оксидативного» стресса и внутрисосудистого гемолиза, путем устранения «пиковых» концентраций цитокинов, формирующих воспалительный каскад повреждения.

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечены структурно-системным подходом, обширностью и разнообразием проанализированного материала за длительный период и применением адекватных методов математико-статистической обработки данных.

Степень новизны полученных результатов.

В проблеме острого послеоперационного почечного повреждения разработано новое научное направление - профилактика развития ОППП на всех этапах хирургического лечения. Кардинальные составляющие определены на основании многофакторного анализа патогномоничных для этого вида почечного повреждения факторов и условий развития ОППП в соответствии с характером оперативного вмешательства. Тактика профилактики ОППП включает принцип устранения «критической» концентрации нефротоксических веществ путем использования раннего дискретного плазмафереза.

Впервые в парадигму ОППП внесены дополнения относительно этиологических и патогномоничных механизмов развития ОППП с позиций нейроэндокринного и системно-воспалительного ответа на оперативное вмешательство.

Впервые на основании многофакторного анализа определены девять внутриоперационных факторов риска развития ОППП общих для всех больных ангиохирургической, кардиохирургической и абдоминальной групп.

Впервые на основании многофакторного анализа определены характерные для каждой группы внутриоперационные повреждающие почечные факторы в зависимости от характера хирургического лечения.

Установлено, что сопутствующие заболевания увеличивают риск развития острого послеоперационного почечного повреждения не менее чем на: при гипертонической болезни - 67,8% (ДИ:26,1 – 89,1%); при сахарном диабете – 66,4% (ДИ:52,6 – 85,2%); ССН2Б – 62,5% (ДИ:27,4 – 81,2%); хронической почечной недостаточности – 25,9% (ДИ:6,0 – 48,3)%.

Впервые определена роль внутрисосудистого гемолиза, как фактора формирования ОППП, при сосудистых операциях – на 98,60% (ДИ: 95,9-99,9)%; кардиохирургических вмешательствах – на 91,7% (ДИ: 83,2 – 97,3)%; абдоминальных операциях – на 92,9% (ДИ:85,6 – 97,7)%.

Установлена корреляционная зависимость $Ka > 0,5$:

у ангиохирургических больных - между показателями гемолиза $> 0,1$ г/л и ВЕ, диурезом, креатинином, СКФ, ИЛ-6, 18, NGLA, цистатином-С (1,0); объемом реинфузии > 300 мл (1,0); числом доноров > 4 (1,0); длительностью пережатия аорты > 1 часа (1,0)

у кардиохирургических больных - между показателем гемолиза $> 0,1$ г/л и мочевиной, креатинином, СКФ (0,82); диурезом (1,0); ВЕ, длительностью ИК (1,0); NGLA, NO, fW, эндотелином (0,71), К (0,82)

у абдоминальных пациентов - между показателями гемолиза $> 0,1$ г/л и

креатинином, sICAM, vICAM, CD-95, fW (1,0); ИЛ6, 18, NGLA, прокальцитонином (1,0); СКФ, лактатом, эндотелином (0,67); диурезом (0,91), NO (0,71).

Впервые установлена роль эндотелиальной дисфункции в формировании острого послеоперационного повреждения почек, которая определяется превалированием эндотелиоконстрикторов над эндотелиодилататорами: sICAM > 540 пг/мл – на 92,4% (ДИ: 87,4 - 96,1)%; sVCAM > 600 пг/мл – на 96,5% (ДИ: 92,9 - 98,9)%; CD95 (апоптоз) > 150 нг/мл – на 98,6% (ДИ: 96,0 - 99,9)%; NO < 5,6 мкмоль/л – на 91,7% (ДИ: 86,6 - 95,6)%; Fw > 11 мкг/мл – на 80,6% ДИ: 73,7 - 86,6)%; Эндотелин > 0,5 мкмоль/л – на 88,2% (ДИ: 82,4 - 93,0)%.

Впервые показано преимущество профилактической интенсивной терапии острого послеоперационного почечного повреждения, включающей ранний дискретный плазмаферез перед общепринятой интенсивной терапией по устранению «критической» концентрации нефротоксинов, что подтверждается динамикой показателей – **без ПФ / с ПФ**.

Дополнены представления об особенностях гистоморфологических изменений в почках при этом виде почечного повреждения, включая характерные изменения: тубулярный некроз проксимальных канальцев, эритроциты в просвете, очаговый гемосидероз.

Полнота отображения материалов диссертации в публикациях. Члены семинара, ознакомившись с содержанием работы, установили достаточную полноту изложения достижения поставленных задач, а также полное отображение содержания диссертационной работы в опубликованных автором печатных работах. По материалам диссертации опубликовано 31 научная работа, в том числе: 12 статей – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК ДНР и РФ, зарегистрировано 7 изобретений (свидетельства Украины)

Опубликованные автором работы и представленный автореферат полностью отображают содержание диссертации. Определен личный вклад диссертанта в каждый научный труд, выполненный вместе с соавторами. Диссертантом не были использованы научные результаты и идеи, которые принадлежат соавторам опубликованных работ.

Личный вклад соискателя. Диссертантом разработана концепция диссертационной работы, проведена разработка основных теоретических и практических положений диссертации, проведен анализ литературных источников. Диссертантом обоснован выбор методики обследования, проведены клинические и лабораторные исследования. Уточнены научные данные относительно роли высокомолекулярных соединений, патогномоничных для этого вида почечного повреждения вследствие активации системного воспаления; свободного гемоглобина вследствие внутрисосудистого гемолиза при аллотрансфузии донорской крови, что способствует повреждению венозного отдела микроциркуляторного русла, в том числе и продуктами консервации крови; развития хирургического эндотоксикоза с резорбтивным и обменным компонентами на фоне формирования эндотелиальной дисфункции и реперфузионного синдрома. Дополнены научные данные о реальных возможностях предупреждения развития тяжелых форм ОППП вследствие оказания соответствующих мероприятий на всех этапах хирургического лечения, включая выбор метода обезболивания с регионарной блокадой и обеспечения кровосбережения путем аутоотрансфузии и рестриктивной инфузионной терапией, включая профилактику реперфузионного синдрома. Дополнены научные данные о возможном устранении критической концентрации «нефротоксинов», используя методы их устранения. Дополнены научные данные о роли эндотелиальной функции в формировании острого послеоперационного почечного повреждения на основании исследования молекул клеточной и межклеточной адгезии, содержания ангиоконстрикторов и ангиодилататоров микроциркуляции – оксид азота, эндотелин-1, фактор Виллебранда, а также ИЛ-6, СД-95,

ИЛ-18. Дополнено представление об особенностях гистоморфологических изменений в проксимальных канальцах почек при этом виде острого почечного повреждения. Эти данные позволили составить современную парадигму острого почечного повреждения в послеоперационном периоде.

Разработана и внедрена в клиническую практику тактика профилактики ОППП, основанная на современных представлениях об основных патогенетических механизмах ОППП. Это определило особенности диагностики ОПП, учитывающие данные известных шкал RIFLE и AKJN. Подтверждена целесообразность использования так называемых почечных тропонинов NGLA, ИЛ-18, патогномоничных факторов состояния почечной функции. Базисные значения определены для показателей внутрисосудистого гемолиза, ВЕ-плазмы, скорости клубочковой фильтрации. Внедрена тактика профилактики ОППП, включающая до операции: планирование вида обезболивания в соответствии с характером и длительностью предполагаемой операции, объемом внутриоперационной кровопотери, включающая резервирование аутоплазмы и аутоэритроцитов, а также проведение анестезии с использованием регионарного блока; во время операции – профилактика реперфузионного синдрома, сердечно-сосудистых расстройств; после операции – профилактика развития дыхательных и сердечно-сосудистых расстройств, устранение последствий реперфузионного синдрома, эндогенной интоксикации; своевременное определение показаний к проведению раннего дискретного плазмафереза.

Результаты внедрения научных достижений в практику и их значимость для народного хозяйства.

Полученные данные внедрены в работу отделения анестезиологии и интенсивной терапии, отделения анестезиологии, в том числе палат реанимации и интенсивной терапии кардиохирургического профиля ИНВХ им. В.К. Гусака. Получены акты внедрения.

Помимо этого, материалы работы используются в преподавательской деятельности на кафедре анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для широкого применения в отделениях интенсивной терапии и научно-исследовательских институтах занимающихся вопросами интенсивной терапии в ангиохирургии, кардиохирургии и хирургическом лечении патологии поджелудочной железы.

Диссертационная работа написана грамотным русским языком в классическом стиле - состоит из введения, логически проведенного анализа современного состояния проблемы, описания материала и использованных методов исследования, одной главы содержащей полученные соискателем результаты, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Автор цитирует достаточное количество источников отечественной и зарубежной литературы, опубликованных за последние 10 лет. Собственные результаты соискателя достаточно полно проиллюстрированы в таблицах и рисунках. В целом, ознакомление с диссертационной работой говорит о высокой научной эрудиции диссертанта, о его способности адекватно анализировать полученные результаты, доступно излагать материал.

Замечания:

1. Автореферат большой по объему.
2. Много об актуальности.
3. Цель должна быть лаконичнее, короче.
4. Убрать из текста диссертации и списка печатных работ незначительные опечатки, прилагательные и эпитеты.

5. Методы исследования повторяются, устранить опечатки в единицах изучаемых параметров.

Постановили: диссертационная работа Демчук Олега Владимировича на тему: «Профилактика острого послеоперационного повреждения почек» является законченным научным исследованием по актуальной медицинской проблеме, полностью соответствует шифру специальности 14.01.20 - анестезиология и реаниматология. Она по тематике, критериям новизны, логичности, законченности, методологического единства и доказательности соответствует требованиям, которые предъявляют к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук в соответствии с Положением о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Совета Министров ДНР от 27.05.2015 № 2-13 (в редакции от 10.08.2018 № 10-45).

Диссертация Демчук Олега Владимировича на тему: «Профилактика острого послеоперационного повреждения почек» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 - анестезиология и реаниматология.

Заключение принято на заседании Аprobационного семинара Диссертационном совете Д 01.012.04 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО

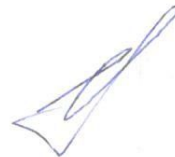
Присутствовали на заседании 9 членов Аprobационного семинара. Результаты голосования: «за» 9 - человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №2 от 18.11.2020 г.

Председатель Аprobационного семинара
по специальности 14.01.20 - анестезиология и
реаниматология при Диссертационном
совете Д 01.012.04 ГОО ВПО ДОННМУ
ИМ. М. ГОРЬКОГО
д.мед.н., профессор



Г.А.Городник

Секретарь:
д.мед.н., профессор



И.В.Кузнецова