

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Демчука Олега Владимировича

на тему «Профилактика острого послеоперационного повреждения почек»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Актуальность темы исследования

Проблема острого повреждения почек (ОПП) остается актуальной. Не смотря на то, что сформулированы отечественные и зарубежные клинические рекомендации по ведению данной категории пациентов, частота развития этого осложнения и потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ) только возрастают. Сообщается об увеличении заболеваемости с 1988 по 2002 годы на 400%, а потребность в ЗПТ за аналогичный период выросла с 19,5 до 29,6 на 100 000 населения. В отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) до 30% пациентов имеют признаки ОПП, при этом ее развитие является независимым фактором летальности и ухудшения результатов лечения. Отдельную категорию составляют пациенты с ОПП, развившимся после обширных хирургических вмешательств, в первую очередь, на крупных сосудах, сердце и абдоминальных операций. Развитие так называемого послеоперационного ОПП (ОППП) значительно увеличивает частоту послеоперационных осложнений и летальность.

Результаты лечения ОППП остаются неудовлетворительными. Широкое применение различных вариантов ЗПТ существенно не влияет на летальность и частоту перехода данного осложнения в хроническую болезнь почек (ХБП), требующую проведения программного гемодиализа. Поэтому выглядит вполне логичным, что автор пытается решить данную проблему путем разработки ее комплексной профилактики.

В настоящее время патогенез ОППП существенным образом пересматривается. Классическая концепция «гиповолемия, гипотония,

ишемия, некроз канальцев» дополняется новыми факторами, такими как воспаление, нарушения микроциркуляции на уровне клубочкового аппарата, метаболическое перепрограммирование. Их изучение находится на начальном этапе, и автор предлагает группировать данные факторы в виде микроциркуляторно-реперфузионного, системно-воспалительного компонентов и хирургического эндотоксикоза. Эта оригинальная концепция позволила предложить новый подход к профилактике ОППП в виде проведения превентивного лечебного плазмафереза.

Таким образом, учитывая высокую частоту развития ОПП и ОППП, неудовлетворительные результаты лечения и недостаточную разработку отдельных новых факторов патогенеза данного осложнения, тему диссертационного исследования Демчука О.В. следует признать актуальной и имеющей научно-практическое значение.

Научная новизна

Впервые в парадигму ОППП внесены дополнения относительно новых механизмов его развития с позиции нейроэндокринного и системно-воспалительного ответа на хирургическое вмешательство. Определены общие и частные интраоперационные факторы риска развития ОППП для ангиохирургических, кардиохирургических и абдоминальных операций. Получены новые данные о роли в развитии ОППП таких сопутствующих заболеваний как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, хроническая болезнь почек. Впервые установлено важное значение внутрисосудистого гемолиза и эндотелиальной дисфункции как факторов формирования ОППП. Дополнены представления об особенностях гистоморфологических изменений в почках при этом виде почечного повреждения, включая следующие характерные изменения: тубулярный некроз проксимальных канальцев, наличие эритроцитов в их просвете, очаговый гемосидероз. Впервые показано преимущество профилактической интенсивной терапии

острого послеоперационного почечного повреждения, включающей ранний дискретный плазмаферез, перед общепринятой методикой лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе предлагается новое практическое решение актуальной проблемы современной анестезиологии и реаниматологии – прогнозирование и профилактика ОППП после сосудистых, кардиохирургических и абдоминальных операций.

Установлено, что длительность операции более 3,5 часов, объем кровопотери, аллотрансфузии, исходный уровень СКФ < 60 мл/мин, гемодилюция > 60 мл/кг, внутрисосудистый гемолиз и сниженный диурез являются неспецифическими факторами риска развития ОППП при всех видах хирургических вмешательств.

Определены также факторы риска ОППП, специфические для кардиохирургических (длительность ИК, пережатия аорты, гипотермия, гиперкалиемия), сосудистых (объем кровезамещения, длительность ИВЛ, время пережатия аорты, отсутствие регионарной анальгезии) и абдоминальных (лейкоцитоз, лейкоцитарный индекс интоксикации, уровень прокальцитонина, IL-6, высокое внутрибрюшное давление, отсутствие регионарной анальгезии) операций.

Полученные данные позволили автору разработать и внедрить оригинальную технологию профилактики ОППП. В ее основе лежит раннее прогнозирование с учетом до-, интра- и послеоперационных факторов, а также устранение критической концентрации «нефротоксинов» путем применения раннего плазмафереза в течение первых 6 часов после операции.

Достоверности и степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций

Достоверность и обоснованность проведенного исследования подтверждаются достаточным объемом выборки обследованных пациентов,

состоявшей из 365 больных. Работа выполнена в соответствии с современными принципами медицины, основанной на доказательствах. Методы, применяемые в исследовании, являются современными, соответствуют поставленной цели и задачам. Все числовые данные обработаны статистически с использованием адекватно подобранных параметрических и непараметрических критериев, позволяющих делать обоснованные выводы.

Комиссией по проверке состояния первичной документации диссертационной работы установлено, что имеющиеся результаты соответствуют определенным разделам диссертации, объективно подтверждают достоверность исследования.

Работа выполнена лично автором. Самостоятельно проведен патентный поиск, 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.

Апробация и внедрения результатов исследования в практику

Диссертационная работа выполнялась в рамках научно-исследовательских работ отдела анестезиологии и интенсивной терапии: «Оптимизация заместительной и интенсивной терапии при полиорганных нарушениях у хирургических больных», номер госрегистрации 0108U000511 и «Разработка методов профилактики острой нефропатии у больных с массивной интраоперационной кровопотерей», номер госрегистрации 0112U001248, а также запланированной НИР: «Исследование патогенетических механизмов развития острого послеоперационного

повреждения почек», 2019-2022 гг.

Основные положения работы в достаточном объеме представлены в публикациях диссертанта. По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ, в том числе 12 работ в журналах, входящих в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК ДНР и России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней, по теме изданы 1 методические рекомендации, получено 4 патента на изобретение.

Основные положения и итоги работы представлены в докладах на конференциях, съездах и конгрессах различного уровня.

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделений анестезиологии, интенсивной терапии, ангио-, кардио- и общей хирургии ИНВХ им. В. К. Гусака. В клинической практике применяются предложенные автором методы профилактики острого послеоперационного почечного повреждения на этапах хирургического лечения при операциях на магистральных артериях, кардиохирургических операциях на открытом сердце с ИК и хирургическом лечении заболеваний поджелудочной железы.

Структура и содержание работы

Работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК, изложена на 274 страницах машинописного текста, состоит из введения, 8 глав, включающих обзор литературы, характеристику материала, методов и результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя литературы. Работа иллюстрирована 28 рисунками, содержит 38 таблиц. Список литературы включает 154 отечественных и 261 иностранных источника, подавляющее большинство из которых за последние 10 лет.

Во введении автор наглядно обосновывает актуальность и современное состояние разработки темы диссертации, что позволило четко сформулировать цель исследования и задачи, поставленные для ее

достижения.

В 1 главе автором проведен аналитический обзор литературы, из которого становится очевидным, что проблема ОППП разработана недостаточно и требует дальнейшего изучения. В представленном обзоре определяется современное представление об ОППП, как отдельном виде почечного повреждения, требующего не только соответствующего лечения, но и диагностики, а самое главное – профилактики.

Глава 2 «Материал и методы» дает исчерпывающую информацию о дизайне проведенного исследования. Из содержания данной главы становится понятным принцип деления пациентов на группы – ретроспективную, где проводилась стандартная интенсивная терапия ОППП, и проспективную, где применялась профилактическая программа, разработанная автором. В главе приводится подробное описание применяемых клинико-лабораторных и статистических методов исследования. Они полностью соответствуют цели и задачам, сформулированным автором.

Главы 3-8 посвящены изложению результатов собственных исследований и их анализу. В главах 3,4,5 приводятся данные о механизмах развития ОППП в ангиохирургической, кардиохирургической и абдоминальной группах пациентов. Установлены общие и специфические факторы риска развития ОППП для каждой группы. В проспективных группах определена роль маркеров почечного повреждения – ИЛ-6, ИЛ-18, NGLA, цистатина С, молекул клеточной и межклеточной адгезии, а также показателей эндотелиальной функции, как факторов повреждения почек. Изучены показатели почечной функции до, после и через 24 после операции, а в группе, где применялся ПФ до, после и через 24 часа после процедуры. Показано, что на уровне значимости $p < 0,001$ абсолютный риск наступления летального исхода значительно ниже в подгруппах, где применялась разработанная автором программа профилактической интенсивной терапии.

Глава 6 посвящена изучению роли гемолиза в формировании ОППП.

Установлена корреляция степени внутрисосудистого гемолиза с показателями СКФ, NGAL, цистатином С, а также объемом реинфузии, числом доноров, длительностью пережатия аорты у ангиохирургических больных; у кардиохирургических пациентов – с длительностью ИК, темпом диуреза, показателями эндотелиальной функции; у больных абдоминальной группы – с лактатом, молекулами клеточной адгезии, прокальцитонином.

Глава 7 отражает результаты исследования значения эндотелиальной дисфункции в формировании ОППП. Установленное превалирование констрикторов над дилататорами, позволило обосновать применение в комплексе профилактики принципов эндотелиопротекции.

В главе 8 показан разработанный клинический алгоритм профилактики ОППП, включающий периоды до операции, во время и после операции. Подробно изложены особенности, как медикаментозного интенсивного лечения, так и важнейшей составляющей технологии – «раннего» плазмафереза.

Все результаты собственных исследований обработаны статистически, подтверждены иллюстративным материалом (таблицы, диаграммы).

Выводы логично вытекают из содержания работы, четко сформулированы, подтверждены статистически, соответствуют цели и задачам исследования.

Практические рекомендации содержат конкретные указания по применению компонентов комплексной профилактики ОППП до, во время и после операции, включая методику раннего дискретного плазмафереза.

Автореферат диссертационной работы в полной мере отражает изложенные в работе данные и по своей структуре соответствует предъявляемым требованиям.

Замечания и вопросы для научной дискуссии

В процессе рецензирования работы возник ряд замечаний, которые не носят принципиального характера и не умаляют научно-практическое

значение диссертации:

1. Автор использует термин «плазмаферез», хотя в современной номенклатуре более уместным является термин «плазмообмен», потому что современное оборудование позволяет удалить рекомендованный автором объем плазмы в течение 1,5-2 часов.
2. Раздел научная новизна и некоторые таблицы перегружены числовым материалом, что затрудняет их восприятие. Например, таблица 3.3.1 занимает 3 страницы.
3. Имеются стилистические неточности и опечатки, в том числе, в названиях разделов (например, стр. 50, раздел 1.7)

В качестве научной дискуссии хотелось бы узнать мнение автора по следующим вопросам:

1. Считает ли автор целесообразным проведение плазмафереза у пациентов с уже развившимся острым повреждением почек с целью ускорения его разрешения.
2. Считает ли автор проведение продленной вено-венозной гемодиализации с использованием высокопоточных гемофильтров, которые позволяют убирать молекулы массой до 40 кДа, достойной альтернативой плазмаферезу?

Заключение.

Диссертационная работа Демчука Олега Владимировича «Профилактика острого послеоперационного повреждения почек», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология является законченным клиническим исследованием, в котором предлагается новое решение важной проблемы – профилактики острого послеоперационного повреждения почек.

Диссертационная работа соответствует требованиям, установленным пунктом 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней»

утвержденного Постановлением Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор – Демчук Олег Владимирович заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Заведующий отделом

анестезиологии и реанимации

Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

А.Л. Потапов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, 4

тел.: 8(484)3993205

почта: ALP8@yandex.ru

Я, Потапов Александр Леонидович, даю согласие на обработку персональных данных.


А.Л. Потапова
ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь Медицинского радиологического
научного центра имени А.Ф. Цыба - филиал
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр радиологии»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Н.А. Печенина
29. III 2021 г.