

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента профессора Лубнина Андрея Юрьевича по диссертационной работе Демчука Олега Владимировича на тему «Профилактика острого послеоперационного повреждения почек», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.**

**Актуальность темы исследования.** Известно, что острое почечное повреждение (ОПП) остается одним из грозных осложнений у больных в отделениях интенсивной терапии. Особая значимость этого осложнения определяется высокой частотой поступления этих пациентов в отделения интенсивной терапии – 24 случая на 1000 поступивших. При этом смертность в течение 90 дней после перенесенного эпизода ОПП составляет не менее 35%. Существует представление о том, что ОПП следует рассматривать не как осложнение основного заболевания, а самостоятельный синдром.

Кроме того, несмотря на развитие и внедрение новых анестезиологических и хирургических технологий, послеоперационная летальность пациентов с острым послеоперационным повреждением почек (ОППП) при операциях на сосудах, сердце, органах желудочно-кишечного тракта остается высокой и составляет не менее 50%. Причем, у 50% оперированных пациентов этот вид повреждения почек является составной частью полиорганных нарушений. При этом общепринятые «стандарты» лечения ОППП, в качестве которых используется «острый и хронический» гемодиализ лишь моделируют уже утерянную функцию почки, но не способствуют ее восстановлению.

Поэтому, исследование патогенетических механизмов формирования ОППП с целью последующей разработки технологии профилактики почечного повреждения является актуальным. На этом базируется концепция этого исследования, определяющая главный этиологический фактор этого вида почечного повреждения, как ответ на «хирургический», «системно-

воспалительный», нейро-эндокринный, «оксидативный» и реперфузионный стресс.

**Цель исследования** направлена на улучшение результатов интенсивной терапии острого послеоперационного почечного повреждения на всех этапах хирургического лечения больных при сосудистых, кардиохирургических и абдоминальных операциях.

**Для достижения поставленной цели автором были сформулированы следующие задачи:**

1. Определить основные факторы и условия развития ОППП, а также установить их роль в этиологических и патогенетических механизмах его развития с позиций нейроэндокринного и системно-воспалительного ответа при оперативном вмешательстве на магистральных артериях, кардиохирургических операциях с ИК и абдоминальных операциях в ретроспективной и проспективной подгруппах.
2. Установить статистически взаимосвязь факторов почечного повреждения с показателями функции почек у больных ангиохирургического, кардиохирургического и абдоминального профиля.
3. Определить роль внутрисосудистого гемолиза в формировании острого послеоперационного повреждения почек.
4. Установить роль показателей эндотелиальной дисфункции в развитии острого послеоперационного повреждения почек.
5. Определить характер гистоморфологических изменений в почках умерших при остром послеоперационном почечном повреждении в зависимости от характера хирургической патологии.
6. Разработать тактику профилактики острого послеоперационного почечного повреждения на всех этапах хирургического лечения: до, во время и после операции.

**Научная новизна** исследования отражает полученные автором достоверные данные относительно этиологических и патогенетических факторов развития ОППП у хирургических больных. Дополнены сведения о роли эндотелиальной дисфункции, особенностях гисто-морфологических изменений в почках: впервые показано преимущество профилактической интенсивной терапии на всех этапах хирургического лечения. Доказана роль метода дискретного плазмафереза с позиций устранения «критической» концентрации нефротоксинов.

**Общая характеристика работы.** Работа построена в соответствии с рекомендациями ВАК, изложена на 268 страницах машинописного текста, состоит из введения, 10 глав, включающих обзор литературы, характеристику материала, методов и результатов собственных исследований, а также заключение, выводы, практические рекомендации и библиографический указатель литературы. Работа иллюстрирована 28 рисунками, содержит 34 таблицы. Указатель литературы включает 157 отечественных и 243 иностранных источника.

Все обследованные пациенты в диссертации распределены на группы в соответствии с основной хирургической патологией, что представляется вполне логичным, а в каждой группе выделены подгруппы: Р – ретроспективная, П – проспективная. Ретроспективное исследование (2010 – 2013 г.) проверяло гипотезу о роли факторов интраоперационной агрессии в развитии ОППП в соответствии с характером основного заболевания, тактики оперативного лечения и эффективности общепринятой интенсивной терапии. Проспективное нерандомизированное исследование (2014 – 2019 г.), проверяло гипотезу роли комплексной программы профилактики ОППП.

**Глава I - Обзор литературы.** Как и положено это аналитический раздел, при этом автор акцентирует внимание на нерешенных и спорных вопросах, затрагивая проблемы методики хронического диализа с его вариантами, ранней диагностики ОППП и нарушений почечной гемодинамики. В обзоре литературы дано современное представление об

ОППП, как особом виде почечного повреждения, требующего соответствующего лечения, диагностики, а самое главное, необходимости его профилактики.

**Глава II – Характеристика клинического материала и методы исследования.** Эта глава включает представление о характере исследования, распределении по группам больных. Приведен дизайн исследования, представлены подгруппы в каждой из групп соответственно методам использованной интенсивной терапии.

Автором введено понятие «почечной агрессии», а также предоставлены сведения о сопутствующих заболеваниях, проведена оценка функционального состояния почек по соответствующим шкалам. Описан статистический анализ.

**Глава III.** Эта глава посвящена общей характеристике обследованных больных. В главе представлены демографические данные, а также сформулирована целесообразность выделения подгрупп: ретроспективная – пациенты получали общепринятую интенсивную терапию; проспективная - проводилось углубленное клиническое исследование, включая показатели гемолиза, эндотелиальной функции, молекул клеточной и межклеточной адгезии, в качестве ИТ проводилась разработанная программа профилактической интенсивной терапии на всех этапах хирургического лечения.

**Глава IV.** В этой главе приведены показатели, которые отражают состояние функции почек у пациентов ангиохирургической группы. На основании оценки изученных показателей установлен риск возникновения летальных случаев в ретро и проспективной подгруппах, причем на уровне значимости  $p <0,001$  абсолютный риск оказался значительно ниже в проспективной подгруппе, где применялась разработанная программа профилактической интенсивной терапии. Эти данные подтверждены при сравнении показателей функции почек до, после операции и через 24 после операции в ретроспективной подгруппе и до операции, после операции, после ПФ и через 24 часа после операции в проспективной подгруппе. В этой же

главе дана оценка интраоперационным факторам формирования ОППП для ангиохирургических пациентов на этапах лечения. Наряду с этим в проспективной подгруппе показана роль маркеров почечного повреждения ИЛ 6, 18, NGLA, цистатин С и молекулы клеточной и межклеточной адгезии, а также показателей эндотелиальной функции, как факторов повреждения почек.

Показано, что применение профилактической интенсивной терапии, включающей экстренный плазмаферез, обеспечило у всех больных проспективной подгруппы нормализацию показателей почечной функции, значение которых оставалось стабильным и через 24 часа после операции в сравнении с ретроспективной подгруппой, где наблюдалась отрицательная динамика изучаемых показателей, что является подтверждением эффективности разработанной и примененной автором технологии. Проведен корреляционный анализ между гемолизом и факторами формирования ОППП при сосудистых операциях, что подтверждает взаимосвязь этих процессов. Кроме того было проведено гисто-морфологическое исследование почек умерших и анализ летальности.

**Глава V.** В этой главе анализируется течение ОППП у кардиохирургических больных. Проанализированы интраоперационные условия развития ОППП в каждой из подгрупп. Проанализированы показатели почечной функции у пациентов ретроспективной и проспективной подгрупп кардиохирургической группы. При этом установлено, что после операции показатели почечной функции достоверно ухудшились как в ретроспективной, так и в проспективной подгруппе в сравнении с дооперационным этапом. В ретроспективной подгруппе через 24 часа после операции изучаемые показатели оставались без существенной динамики, в проспективной – наблюдалось улучшение исследуемых показателей после проведения «раннего» дискретного плазмафереза и их стабилизация через 24 часа после операции. В этой группе так же было проведено гисто-морфологическое исследование почек умерших, описаны особенности ОППП

в соответствии с характером основной патологии и тактикой интенсивной терапии – профилактическая или заместительная. Проанализирована летальность, которая в ретроспективной подгруппе составляла 46,7%, а в проспективной – 25,3%, т.е. снижение уровня летальности составляло не менее 21,4%.

**Глава VI.** Эта глава диссертации посвящена анализу функционального состояния почек на этапах лечения у больных группы с абдоминальной хирургической патологией. При этом автором установлена аналогичная двум предыдущим группам динамика показателей почечной функции: ухудшение показателей в обеих подгруппах после операции, в проспективной подгруппе нормализация показателей после ПФ и стабильное значение через 24 часа после операции; в ретроспективной подгруппе – их отрицательная динамика через и 24 часа.

Наряду с другими показателями функции почек после операции обращает внимание высокий процент (91,4% - подгруппа Р и 71,6% - подгруппа П) пациентов со снижением ВЕ ( $< -4,5$ ) и уровнем внутрисосудистого гемолиза ( $> 0,1$  г/л) соответственно: в ретроспективной подгруппе – 87,1%, в проспективной - 73,5%.

При изучении интраоперационных возможных причин развития ОППП учитывалась особенность обезболивания в проспективной подгруппе - использование регионарной анестезии, в ретроспективной – обезболивание без регионарного блока.

Наряду с этим у всех больных проспективной подгруппы использовали «рестрективную» гемодилюцию, а в ретроспективной – «либеральную» тактику инфузционной терапии. При этом у 94,3% больных ретроспективной подгруппы и 14,7% проспективной подгруппы определяли абдоминальный компарт-мент синдром (АКМС) с внутрибрюшным давлением (ВБД)  $> 20$  см. вод. ст. Кроме того, у пациентов абдоминальной группы, в отличии от ангио и кардиохирургических, обращал на себя внимание лейкоцитоз, высокий показатель ЛИИ, прокальцитонин, содержание ИЛ-6, ИЛ-18, NGLA и

цистатина С. Эти нарушения показателей наблюдались не менее, чем у 97,1% пациентов проспективной подгруппы после операции. Изучена их динамика: улучшение их значения после ПФ и стабилизация значений через 24 часа после операции.

При расчете снижения абсолютного риска возникновения летальных случаев в абдоминальной группе без учета степени тяжести заболевания установлено, что оно составило 18,8%, т.е. в среднем на 18,8% уровень летальности в подгруппе П был ниже, чем в подгруппе Р.

**Глава VII.** В этой части диссертационной работы приведены данные, отражающие роль внутрисосудистого гемолиза в формировании ОППП. Автором приведена литературная справка с целью уточнения механизма повреждающего действия гемолиза, а также показана зависимость уровня мочевины, креатинина и их клиренса от величины внутрисосудистого гемолиза.

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

**Глава VIII.** Она посвящена роли эндотелиальной дисфункции в формировании ОППП в проспективных подгруппах всех групп. Установленные изменения отразили превалирование эндотелиоконстрикторов над эндотелиодилататорами. Полученные данные явились основанием для введения в комплекс профилактики почечного повреждения методов эндотелиопroteкции.

**Глава IX.** Эта часть исследования посвящена профилактике ОППП. Автором работы на основании полученных данных разработан клинический тактический алгоритм профилактики ОППП, включая период до операции, во время и после нее. Подробно изложены особенности как медикаментозного

интенсивной терапии, так и важнейшей составляющей ее – дискретного плазмафереза.

Важным в оценке полученных данных следует считать проведение исследований гисто-морфологических изменений в почках умерших всех исследуемых групп. Полученные данные этих исследований можно считать отражением шести патогенетических механизмов развития ОППП, включая микроциркуляторно-реперфузионный повреждение, оксидативный стресс, митохондриальное и эндотелиальное повреждение, активация системного воспаления и репрограммирование клеток крови.

**В заключении** кратко обобщены основные результаты работы. **Выводы** исследования аргументированы данными статистического анализа и отражают решения поставленных задач и логично вытекают из полученных автором данных. Результаты лечения, отражающие летальность в каждой подгруппе исследуемых групп свидетельствуют, прежде всего, об эффективности разработанной и использованной в проспективных подгруппах программы профилактики формирования ОППП на всех этапах хирургического лечения.

**Практические рекомендации** представлены достаточно подробно в соответствии с этапами оперативного лечения: до операции, во время операции, после операции и не повторяют выводов.

**Замечания.** Каких-либо принципиальных вопросов или замечаний при знакомстве с диссертационной работой доктора О.В. Демчука у меня не возникло.

**Заключение.** Считаю, что диссертация 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, определяющим новое актуальное направление в интенсивной терапии – профилактика формирования ОППП.

По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, степени обоснованности научных положений и выводов, а также по теоретической и практической значимости полученных данных диссертационная работа О.В. Демчука соответствует всем требованиям «Об утверждении Положения о присуждении ученых степеней», а её автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Руководитель отдела анестезиологии, реанимации  
и интенсивной терапии ФГБУ «НИМЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко»,  
МЗ РФ д. м. н. профессор Лубнин Андрей Юрьевич.

Я, Лубнин Андрей Юрьевич, даю согласие на обработку персональных данных.

Подпись профессора А.Ю. Лубнина заверяю.  
Заместитель директора НИМЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ  
Профессор И.Н. Пронин.  
04.05.2021 г.