

## 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.** Острое почечное повреждение (ОПП) – это современное, одно из 35 определений синдрома острой почечной недостаточности. Проблема ОПП не теряет своей актуальности, будучи одним из грозных осложнений у больных в отделениях интенсивной терапии (Смирнов с соавт., 2016; Bollomo R., 2009; Hoste E., 2015 и др.).

Более того, актуальность этой проблемы подтверждается тем, что частота встречаемости острого послеоперационного повреждения почек, как одного из видов ОПП, достаточно велика: при операциях на сердце и сосудах (50%), при травме (47,4%), перитонитах, панкреатите (30%), кровопотере и массивной аллогемотрансфузии на фоне сопутствующей патологии, включая сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническую болезнь, сепсис (68,4%) (Wanener G. et al, 2010; RaptaG. et al, 2006; MarshallMetal, 2006; MarD., 2015). Не менее чем 30% больных поступают в отделения интенсивной терапии и у 55% случаев ОППП является составляющей синдрома полиорганного нарушения (DennerPetall, 2010; MetnizPetall, 2012; ParkinCetall, 2008; Thakar C.V. et al, 2013).

В тоже время, летальность среди больных с 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; TompsonD., 2010; Unchino S. et al, 2006; MethaR, et al, 2007; KellumJ.etal, 2018; DennerP., 2010; HosteE.A., 2015).

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).

Становится очевидной актуальность и целесообразность разработки новых подходов к решению проблемы ОППП. 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 поврежденинефротоксинов (Калинин В.Е., 2015; Слифнов А.В. с соавт., 2016; Roncolet al., 2003; Joannidis M., 2017)

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

**Для достижения поставленной цели диссертантом сформулированы 6 конкретных задач.**

**Научная новизна** исследования отражает полученные достоверные данные проводимых исследований. Дополнены сведения о роли эндотелиальной дисфункции, особенностях гисто-морфологических изменений в почках, показано преимущество профилактической интенсивной терапии на всех этапах хирургического лечения. Доказана роль метода дискретного плазмафереза с позиций устранения «критической» концентрации нефротоксинов. Это особенно интересно, так как метод плазмафереза стали забывать, хотя и незаслуженно.

**Методология исследования.** На основании изучения литературных источников, ретроспективного анализа историй болезни и проведения клинических, лабораторных и морфологических исследований профильных

пациентов диссертантом проводился анализ проблемы ОППП у пациентов при ангиохирургических, кардиохирургических и абдоминальных операциях. Проведена очень тщательная и корректная статистическая обработка полученных результатов.

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, из которых более 60% - за последние 10 лет.

Автором определен дизайн исследования. Все пациенты в соответствии с основной хирургической патологией распределены на группы, в каждой группе выделены подгруппы: Р – ретроспективная, П – проспективная. Ретроспективное исследование (2010 – 2013 г.) проверяло гипотезу роли факторов внутриоперационной агрессии в развитии ОППП в соответствии с характером основного заболевания, тактики оперативного лечения и эффективности общепринятой интенсивной терапии. Проспективное исследование (2014 – 2019 г.), проверяло гипотезу роли комплексной программы профилактики ОППП.

**В I Главе - аналитический обзор литературы** - детально проанализировано современное состояние вопроса по направлению темы диссертации, изложены теоретические предпосылки исследований, на основе которых сформирована идеология и научная гипотеза оптимизации диагностики, интенсивной терапии и профилактики острого послеоперационного повреждения почек.

Раздел представлен достаточным списком использованной литературы, который включает преимущественно статьи, опубликованные в ведущих зарубежных изданиях за последние 5 -10 лет. Это свидетельствует о том, что

теоретические предпосылки диссертационного исследования основываются на самых последних достижениях реанимационной и анестезиологической помощи пациентам ангиохирургического, кардиохирургического и абдоминального профиля.

**Во II Главе** изложена методология и методы проводимого исследования. Достаточное количество изучаемых больных (365) позволило автору доказать статистическую значимость полученных результатов. Автор использует современный модульный принцип деления пациентов на группы в соответствии с проводимой операцией и в зависимости от хирургической патологии:

- **I группа** - пациенты после ангиохирургических операций.
- **II группа** - пациенты после кардиохирургических операций.
- **III группа** – пациенты после абдоминальных операций.

Содержание **III Главы** посвящено общей характеристике больных и принципах распределения их на группы и подгруппы. Интересен подход к целям ретроспективного анализа (**подгруппа Р**), который позволил исследовать внутриоперационные факторы, влияющие на развитие ОППП. В проспективном исследовании (**подгруппа П**) определена роль комплексной профилактики ОППП на всех этапах хирургического лечения.

Анализ состояния больных ретроспективной и проспективной подгрупп позволил определить условия операционной агрессии, показанных в **таблице 2.1.5**.

В **IV, V и VI Главах** дана оценка показателям почечной функции у пациентов ангиохирургической, кардиохирургической и абдоминальной групп в соответствующих подгруппах – ретроспективной и проспективной. Проведено сравнение показателей функции почек до, после операции и через 24 часа после операции в ретроспективной подгруппе и до операции, после операции, после ПФ и через 24 часа после операции в проспективной подгруппе.

В проспективной подгруппе всех групп наряду с изучением показателей почечной функции определена роль маркеров почечного повреждения ИЛ 6, 18, NGLA, цистатина С и молекул клеточной и межклеточной адгезии, а также показателей эндотелиальной функции, как факторов повреждения почек. Изучена их динамика на этапах хирургического лечения. Установлено, 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 отличие от ретроспективной подгруппы, где наблюдалась отрицательная динамика изучаемых показателей. Это являлось подтверждением эффективности разработанной технологии.

При изучении внутриоперационных условий развития ОППП учитывались особенности обезболивания пациентов абдоминальной группы проспективной подгруппы - использование регионарной анестезии, в ретроспективной – обезболивание проводилось без регионарного блока.

Кроме того, у пациентов абдоминальной группы, в отличии от ангио и кардиохирургических пациентов, обращал на себя внимание лейкоцитоз ( $> 14$  г/л), высокий показатель ЛИИ ( $> 10$ ), прокальцитонин ( $> 2$ ), содержание ИЛ-6 ( $> 13,3$  пг/мл), ИЛ-18 ( $> 251$  пг/мл), NGLA ( $> 100$  пг/мл) и цистатина С ( $> 1,3$  мкм/мл). Эти нарушения показателей наблюдались не менее, чем у 97,1% пациентов проспективной подгруппы абдоминальной группы после операции. Здесь сразу же хочется задать вопрос : приведенные данные лабораторных исследований отражали наличие у больных септического состояния?

Все изученные показатели эндотелиальной функции во всех группах, включая молекулы клеточной и межклеточной адгезии, их динамика на этапах лечения показана в **таблице 8.1**.

Автором представлены гистоморфологические изменения в почках у больных исследуемых групп, что в свою очередь подтверждает

статистическую значимость полученных результатов и обосновывает выявленные патогенетические моменты данной патологии. Выполненные автором морфологические исследования, несомненно, являются украшением выполненной работы.

Кроме того, в каждой из групп в ретроспективной и проспективной подгруппах проведен анализ летальности и сравнение полученных результатов. Снижение летальности в проспективных подгруппах всех групп являлось подтверждением эффективности разработанной технологии.

**Глава VII** отражает роль внутрисосудистого гемолиза в формировании ОППП. В главе приведены уточнения механизма повреждающего действия гемолиза, показана зависимость уровня мочевины, креатинина и клиренса от величины внутрисосудистого гемолиза. Установлена корреляционная взаимосвязь ( $Ka < 0,5$ ) 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** отразила роль эндотелиальной функции в формировании ОППП в проспективных подгруппах всех групп.

Установлено превалирование эндотелиоконстрикторов над эндотелиодилататорами, что способствовало ухудшению почечной гемодинамики и потребовало введения в комплекс профилактики почечного повреждения методов эндотелиопротекции.

**В Главе IX** изложена предложенная автором довольно оригинальная программа профилактики ОППП на всех этапах хирургического лечения с применением «раннего» (в течение 6 часов после операции) дискретного плазмафереза. Подробно изложены особенности как медикаментозного интенсивного лечения, так и важнейшей составляющей интенсивного лечения – дискретного плазмафереза.

Требуется уточнить отдельные моменты работы путем ответа на следующие вопросы :

1. В какие периоды послеоперационной болезни проводился анализ исследуемых показателей?
2. Какие особенности морфологического субстрата выявлены? От чего они зависели?
3. Какое значение имел показатель функции почек - СКФ в Вашем исследовании?

**В заключении** диссертантом изложены выводы исследования, включая данные статистического анализа, которые отражают решения поставленной цели исследования и задач. Результаты лечения и данные анализа летальности в каждой подгруппе исследуемых групп подтверждают эффективность разработанной и использованной в проспективных подгруппах программы профилактики формирования ОППП на всех этапах хирургического лечения.

**Практические рекомендации** представлены подробно и описаны в соответствии с этапами проводимого оперативного лечения.

**Заключение.** На основании проведенного анализа 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, открывающим новое направление в профилактике острого послеоперационного повреждения почек, что позволяет снизить число больных, нуждающихся в гемодиализе.

По актуальности, научной новизне, степени обоснованности научных положений и выводов, теоретической и практической значимости полученных результатов а также объему выполненных исследований диссертационная работа О.В. Демчука вполне соответствует всем

требованиям Положения «Об утверждении Положения о присуждении ученых степеней ВАК ДНР», а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

**Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, д.м.н. профессор Слепушкин Виталий Дмитриевич.**

Я, Слепушкин Виталий Дмитриевич, даю согласие на обработку персональных данных.

