

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Солодова Александра Анатольевича на диссертацию Поцхверия Михаила Михайловича на тему: «Программа энтеральной коррекции нарушений гомеостаза при острых отравлениях», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Актуальность исследования

Острые отравления фармакологическими средствами, ядовитыми веществами остаются одними из наиболее часто встречающихся форм токсического повреждения организма человека. При тяжелом отравлении, кроме первичного поражения органа-мишени, развивается системная интоксикация, конечным итогом которой может быть формирование полиорганной недостаточности, в том числе с расстройством функции центральной нервной системы, что значительно ухудшает прогноз исхода заболевания. Для эффективного лечения таких пациентов большое значение имеет скорейшее выведения токсинов из организма, раннее начало специфической и симптоматической интенсивной терапии. Продолжительность экзогенной интоксикации влияет на выраженность системных проявлений отравления, число соматических осложнений, сроки последующего лечения. Доступные аппаратные методы экстракорпоральной детоксикации позволяют быстро элиминировать токсины и патогенные метаболиты из крови, но не влияют на содержание ядовитых веществ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), как одном из возможных депо токсинов при отравлении. Кроме того, экстракорпоральные методы детоксикации являются инвазивными процедурами, с риском характерных осложнений при осуществлении манипуляций и работы приборов. В связи с этим предпринимаются попытки максимально использовать возможности

очищения ЖКТ, в том числе на отдаленных стадиях отравления при нарастании проницаемости кишечника, прогрессии нарушений микробиома организма на фоне критического состояния пациента. Разработанные методы энтеральной коррекции используются разрозненно, в различных комбинациях и при различных тактиках ведения больных с острыми отравлениями. Отсутствуют стандарты и протоколы, определяющие условия их применения. В настоящее время крайне актуальными являются вопросы ускоренной детоксикации и максимально раннего возобновления полноценного энтерального питания, для предупреждения функциональных и метаболических расстройств организма. Поэтому большой интерес вызывает возможность и эффективность применения программ энтеральной коррекции гомеостаза, в качестве дополнения, либо альтернативы к экстракорпоральным методам коррекции в структуре интенсивной терапии пациентов с тяжелыми острыми отравлениями.

Все вышеизложенное определяет безусловную научно-практическую актуальность проведенного М.М. Поцхверия диссертационного исследования.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Каждая из сформулированных автором задач обоснована теоретически. Достоверность проведенных исследований и обоснованность научных положений работы подтверждены большим клиническим материалом. В исследование были включены 752 пациента с острыми отравлениями, госпитализированных в реанимационное отделение научного отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств Научно-исследовательского института скорой помощи имени Н.В. Склифосовского.

Диссертационная работа выполнена на основании применения современных высокотехнологичных способов инструментальной диагностики, в том числе эндоскопических методов обследования, наиболее современных методов лабораторной диагностики, включая клинико-

лабораторные, гистологические, иммунологические, химикотоксикологические методики, стратегии детоксикационной терапии с энтеральной коррекцией, анестезиологического и реанимационного обеспечения. Автором использовано измерение большого количества параметров, отражающих выраженность интоксикации организма, состояния гомеостаза, нарушения микроциркуляции, сохранность детоксикационной способности на различных этапах лечения исследуемой и сравнительной групп пациентов с острыми отравлениями психофармакологическим препаратами и разъедающими веществами. Применена оценка проницаемости кишечника и состава микробиома ЖКТ. Для определения эффективности методов терапии использовали клинические критерии.

Методически точная статистическая обработка полученных данных была осуществлена с помощью программ Statsoft STATISTICA 7.0, IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS-18) и программное обеспечение, разработанное в среде Microsoft Visual Basic 6.0 на основе библиотеки научных программ на фортране Scientific Subroutine Package (SSP). Нормальность распределения полученных данных оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка, Лиллиефорса, Эпса-Палли, а также с помощью критериев проверки на асимметричность и эксцесс. Для выявления статистически значимых различий между независимыми выборками для показателей, измеренных в количественных и порядковых шкалах, применяли непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney, U-test). Для качественных признаков использовали таблицы сопряженности 2×2, критерий χ^2 и точный метод Фишера. Для сравнения зависимых выборок при оценке доминирующей тенденции применяли непараметрические критерии: Вилкоксона (Wilcoxon) для количественных показателей и критерий знаков – для порядковых.

Таким образом, можно заключить, что в исследование включено достаточное число пациентов, получивших современное обследование и

лечение, позволяющее сформировать репрезентативные группы, которые были обработаны с помощью адекватных способов статистического анализа.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации выполненного исследования с проспективными разделами убедительно аргументированы, логично вытекают из его содержания и основаны на результатах анализа собственного материала. Выводы соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Практические рекомендации изложены конкретно и могут служить в качестве руководства к применению при лечении больных с острыми отравлениями. Основные результаты и положения диссертационной работы могут быть использованы в лекционных курсах и практических занятиях по анестезиологии, реаниматологии, интенсивной терапии и токсикологии.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Автором впервые была проведена детальная оценка комплексной программы энтеральной коррекции у пациентов с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами и веществами разъедающего действия. Получены новые данные о состоянии гомеостаза, гемореологии, микроциркуляции, микробиома и проницаемости кишечника в первые сутки после отравления, а также динамика этих показателей при различных стратегиях лечения. Автором предложена и обоснована программа энтеральной коррекции, которая включает в себя комплексное применение кишечного лаважа с использованием гипоосмолярного энтерального раствора сразу после поступления пациента в стационар, дальнейший курс введения этого раствора с ранним началом дробного энтерального кормления с добавлением мета- и пребиотиков. На основании сравнительных данных продемонстрирована большая эффективность, предложенной программы энтеральной коррекции, по сравнению со стандартным лечением, в том числе даже с использованием методов экстракорпоральной детоксикации. На

большом клиническом материале была продемонстрированы безопасность и эффективность методики ранней энтеральной коррекции. Автором впервые был исследован исходный ответ иммунной системы на острое отравление, оценено состояние микробиома и проницаемости кишечника на фоне проводимой терапии.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационного исследования в достаточной степени были представлены и обсуждены на отечественных и международных научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 101 научная работа, из них 25 публикаций в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, глава в национальном руководстве по интенсивной терапии. Представленные публикации полностью отражают содержание и результаты работы.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом и недостатки работы

Диссертация изложена на 233 страницах в классическом стиле. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, который содержит 247 источников (151 отечественных и 96 зарубежных). Текст диссертации включает 31 таблицу и 50 рисунков. 8 таблиц вынесены в приложение к диссертационной работе.

Обзор литературы занимает достаточный объем диссертационной работы, представлен на 55 листах. В разделе рассмотрена современная

концепция острого отравления, с акцентом на патофизиологические особенности токсикогенной и соматогенной стадий. Указан высокий риск системных осложнений, в частности пневмонии, при тяжелом отравлении и продолжительном нахождении токсина в организме. Обоснована стратегия максимально быстрой элиминации ядовитых веществ и патогенных метаболитов. Приведен подробный обзор возможностей применения современных аппаратных способов экстракорпоральной детоксикации, даже гипербарической оксигенации, при лечении пациентов с острыми отравлениями. Большое внимание уделено инфузионно-трансфузионной терапии, с акцентом на возможные осложнения и ограничения. Таким образом автор постепенно подводит нас к стратегии энтеральной коррекции, как возможному эффективному и безопасному методу детоксикации. Одним из основных компонентом такой тактики является активное применение кишечного лаважа. Описаны различные схемы использования методики. Однако, данные разрозненны и не охватывают варианты комплексного использования кишечного лаважа, методик энтеральной коррекции и раннего энтерального питания для лечения пациентов с острыми отравлениями. Интересным лично для меня представляется описанный способ осуществления кишечного лаважа не только для детоксикации, в том числе при системных инфекциях, но и как вариант подготовки желудочно-кишечного тракта к возобновлению энтерального питания. Что можно использовать не только в токсикологии. На страницах 47-48 представлен познавательный тест на толерантность к энтеральному питанию, с определением при помощи УЗИ скорости эвакуации желудочного содержимого в 12 перстную кишку, а также измерения внутрипузырного давления, косвенно отражающего давление в брюшной полости. Полный вариант такого теста мне представляется громоздким, но его первая половина на фоне распространения аппаратов УЗИ в реанимационных отделениях может быть применена в рутинной практике при осуществлении интенсивной терапии критическим больным. Таким образом, обзор литературы полностью

охватывает основные направления исследования, отражает глубокие познания автора в представленной теме и раскрывает современное состояние проблемы.

Во второй главе представлены общая характеристика клинических наблюдений, методов диагностики и обследования пациентов, подробно изображен дизайн каждого из исследований диссертационной работы. Описаны методы детоксикационной терапии, программа энтеральной коррекции, состав глюкозо-электролитного раствора, используемого для кишечного лаважа.

Третья глава включает в себя результаты исследования автора по оценке влияния программы энтеральной коррекции на динамику гомеостаза при острых отравлениях. Для более качественного анализа автор разделяет пациентов с отравлениями психофармакологическим препаратами и веществами разъедающего действия. Для обеих групп больных методика энтеральной коррекции показала свою безопасность и не меньшую эффективность, чем более агрессивные способы детоксикационной терапии. Авторы акцентировали внимание на коррекцию электролитных и кислотно-основных нарушений гомеостаза. Особое внимание уделено динамике содержания белка в плазме крови. Стратегия энтеральной коррекции, в том числе с использованием раннего энтерального кормления пациентов позволила не допустить провала по этим показателям, свойственного критическим состояниям при развитии гиперметаболизма. Снижение уровня белка у пациентов сравнительной группы справедливо связали с применением в их лечении гемодиализации и поздним началом питания. В связи с этим, хочется получить данные, где сроки начала кормления после отравления были бы идентичными. Кроме того, в главе проведен анализ биохимических и базовых коагулологических показателей, среди которых не было выявлено каких-либо различий между группами больных. Обращает на себя низкий уровень АЧТВ на 5-е сутки после отравления в группе сравнения (с98). Однако, это не привело к росту числа тромботических осложнений у пациентов. К небольшим замечаниям к главе относится не соблюдение

автором симметричности в оформлении таблиц. Например, таблицы на с.84 и с.100 различаются по показателям (возможно, автор хотел представить только те данные, которые на его взгляд были бы интересны для анализа). Для пациентов с отравлениями ВРД акцент без объяснения причин смещается на контроль плазменного уровня микроэлементов и т.п. Интересно было бы сопоставить, как развивающийся при отравлении кислотами ацидоз повлиял на клинические проявления поражения организма, в сравнении с отравлениями щелочами (кроме системного повреждения ЖКТ). Большим достижением авторов в этой главе в частности и в диссертационной работе в целом является получение большого массива данных лабораторного и инструментального обследования, отражающих исходное состояние организма и на различных сроках после острого отравления пациентов. Показано какие проблемы могут возникнуть у пациента, а также, на что необходимо обратить внимание. Такая информация позволит в дальнейшем прогнозировать вариант течения заболевания/токсической травмы, а также выбирать стратегию детоксикационной и интенсивной терапии для достижения лучшего клинико-неврологического исхода.

В четвертой главе выполнено клиническое исследование по оценке влияния программы энтеральной коррекции на гемореологический статус пациентов. Автор проводит детальный анализ показателей, отражающих различные механизмы свертывающей системы крови, на основании которого приходит к выводу о положительном влиянии ПЭК на вязкостный потенциал крови, с улучшением агрегационных свойств тромбоцитов и эритроцитов. Интересная динамика показателей представлена в таблице 17 (с.117) – на 3-и сутки после отравления в обеих группах пациентов с ВРД отмечено снижение тромбоцитов на $40-70 \cdot 10^9/\text{л}$ с возвратом к исходным значениям на 5-е сутки после отравления. Автор отметил снижение интегральных показателей интоксикации на фоне кишечного лаважа. ПЭК способствовала активации антиоксидантной защиты и ограничению состояния окислительного стресса у пациентов с острыми отравлениями.

Пятая глава посвящена определению влияния программы энтеральной коррекции на микробиоценоз и проницаемость кишечника при острых отравлениях. Проблема состояния микробиома человека, его участия в иммунитете и поддержании гомеостаза при критических состояниях является одной из наиболее популярных и, возможно, наиболее перспективных направлений интенсивной терапии. Повышенная проницаемость кишечника характерна для развития системных инфекционных процессов и входит в патогенетический ряд формирования септического состояния. В результате исследования микробиоценоза кишечника авторами установлено, что у пациентов с острыми отравлениями имеются дисбиотические нарушения II-III степени. Возможно такие данные отражают не только состояние после отравления, но и обычные для данной категории людей состояния микробиома организма, который мог еще значительно не измениться, особенно после отравления психофармакологическим препаратами, не оказывающими влияния на ЖКТ. Интересно, была ли корреляция между нарушениями состава микробиома кишечника и частотой, а также выраженностью инфекционных осложнений. Снова хочу отметить важность полученных данных, в данном случае о состоянии микробиоценоза человека в критическом состоянии, что можно использовать при лечении пациентов различного профиля, нуждающихся в интенсивной терапии. Жаль, что дизайн исследования был ограничен 5-ю сутками после отравления. Интересно было бы получить данные о динамике в последующие сутки, особенно 7-е сутки и далее, характерные для развития инфекционных осложнений у пациентов в критическом состоянии. Не менее интересным получился раздел о влиянии ПЭК на проницаемость кишечной стенки. Автор при помощи лактулозо/маннитолового теста выявил избыточную проницаемость кишечника у обследованных больных, а также определил тенденцию к ее восстановлению на фоне ПЭК. В отдельной подглаве представлены морфологические данные о влиянии ПЭК на состояние кишечной стенки. Примеры содержат иллюстрации гистологических исследований очагов

поражения желудочно-кишечного тракта. Представлены патофизиологические процессы, происходящие в организме после острого отравления.

В шестой главе автор представляет данные о клинической эффективности программы энтеральной коррекции при острых отравлениях. В качестве критериев использованы исходы, длительность в ОРИТ и стационаре, осложнения (делирий, пневмония, тромбозы и тромбоэмболия, кровотечения), эпителизация и рубцевания в очагах деструкции. Авторы видят преимущества ПЭК. В данной главе представлены клинические примеры лечения пациентов с различными формами отравления психофармакологическим препаратами и веществами разъедающего действия. Примеры грамотно иллюстрированы результатами эндоскопического исследования ЖКТ, отражающих варианты течения заболевания на различных этапах лечения. Клиническая часть примеров, на мой взгляд, лаконична и могла быть представлена более подробной информацией о применяемой терапии пациентов и ее клинических эффектах. Автор приходит к заключению, что достижения возможных положительных эффектов ПЭК связано с последовательным применением составляющих программы, а основными механизмами остается грамотный баланс и своевременное использование детоксикации-коррекции нарушений гомеостаза и функциональных расстройств. Одним из достижений применения программы ЭК авторы считают сведение к минимуму инфузионную терапию, а также полный отказ от методов ГДФ и ФД. Уменьшить инвазивность лечения важная задача, но я бы не сбрасывал окончательно со счетов качественную и сбалансированную инфузионную терапию, которую тоже можно ограниченно использовать в лечении пациентов с острыми отравлениями.

Заключение написано в хорошем стиле и полностью отражает суть работы и полученные результаты. При этом представлен новый вариант текста, без простого переписывания кусков информации из ранее описанного. Интересным, например, является концепция барьеров защитной системы

организма на с 181. Зачем-то в заключении снова появляются графики с результатами исследования. На мой взгляд, они здесь ни к чему. Выводы отражают суть вопроса и полученные результаты, согласуются с поставленными задачами, но, возможно, могли бы быть несколько лаконичнее. Практические рекомендации обоснованы. Единственное, не очень корректным считаю использование в этом разделе коммерческих названий препаратов для энтерального питания, используемых исследователями. Тем более, данные лекарства не считаются уникальными, с набором каких-либо эксклюзивных характеристик, обосновывающих только их применение в данной схеме. Не хватает в конце диссертационной работы схемы алгоритма проведения программы энтеральной коррекции, которая могла бы в простом варианте помочь применять полученный опыт в практической медицине.

Принципиальных замечаний к работе нет. В тексте встречаются единичные стилистические ошибки, которые не влияют на восприятие материала.

В ходе изучения диссертации к автору возникло несколько вопросов:

1. При описании характеристик энтерального раствора, используемого для кишечного лаважа, для пациентов с отравлениями психофармакологическими средствами указаны температура раствора 37-38⁰С, рН 5,5-5,8 и осмолярностью 235 мОсм/л, а для больных с отравлением веществами разъедающего действия – 18-22⁰С, рН 5,8 и осмолярностью 290-310 мОсм/л. Чем обусловлена такая разность характеристик раствора и какие эффекты в связи с этим ожидаются?
2. Тоже практический вопрос – в тексте нет объяснения почему при кишечном лаваже у пациентов с отравлениями препаратами объем вводимого раствора составляет 4-15 л, а у пациентов с отравлениями ВРД – ограничен 4-4,5 литрами?
3. Какова тактика программы энтеральной коррекции при развитии у пациента пареза ЖКТ? Что возможно, особенно на фоне углубления уровня

бодрствования до сопора и комы, а также при тяжелом отравлении и критическом состоянии пациента. Насколько обоснован массивный кишечный лаваж у таких пациентов?

4. Наблюдали ли у пациентов с отравлениями изменения уровня гликемии на фоне введения в ЖКТ глюкозо-электролитного раствора при кишечном лаваже? Какая тактика была использована при существенных нарушениях толерантности к глюкозе в случае их возникновения на разных сроках после отравления?

Содержание автореферата

Автореферат диссертации полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации, имеет классическую структуру. Объем составляет 48 страниц. Автореферат написан хорошим литературным языком, что позволяет даже не специалистам глубоко вникнуть в проблему и осознать масштаб достигнутых результатов.

Заключение

Таким образом, диссертация Поцхверия Михаила Михайловича «Программа энтеральной коррекции нарушений гомеостаза при острых отравлениях» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы современной анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии – усовершенствования методов ускоренной детоксикации и лечения пациентов с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами или

Профессор кафедры нейрохирургии
и нейрореанимации ФГБОУ ВО
«МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук
(специальность 14.01.20 – Анестезиология
и реаниматология)

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных
«11» августа 2022 г.

Проректор МГМСУ, профессор, д.м.н.
Крихели Нателла Ильинична

«12» августа 2022 г.