

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук Хорошилова С.Е.**

**на диссертационную работу Кудрявцева А.Н. “Выбор режима гемофльтрации как компонента интенсивной терапии тяжёлого сепсиса”, представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.**

### **1. Актуальность темы исследования.**

Представленная работа относится к исследованиям, направленным на улучшение результатов лечения сепсиса. Согласно современным представлениям сепсис является смертельно-опасным патологическим процессом, основой которого является органная дисфункция, вызванная системной реакцией макроорганизма на инфекцию (Singer M. и др., 2016). Сепсис объединяет в себе все универсальные механизмы критического состояния: необратимые расстройства метаболизма, интоксикационное повреждение органов и тканей, глобальный иммунологический конфликт. Несмотря на то, что в последние годы достигнуты значительные успехи в лечении сепсиса (Stevenson E. K. и др., 2014), летальность при сепсисе остаётся очень высокой. С целью повышения выживаемости в настоящее время активно разрабатываются и внедряются новые программы лечения. Доказанной эффективностью в отношении лечения сепсиса обладает ограниченный спектр методов лечения, к которым относятся хирургическая санация очага инфекции, своевременное назначение антибактериальной терапии или программа ранней целенаправленной терапии септического шока. Не всегда и не у всех пациентов данные методы лечения возможно реализовать на необходимом уровне, поэтому адьювантные методы лечения, в том числе и экстракорпоральная детоксикация, могут играть значительную роль и определять возможность выздоровления. В зависимости от используемых технических средств, детоксикация может оказывать универсальное ограничивающее воздействие на

проявление эндотоксикоза при сепсисе или достаточно долго поддерживать основные физиологические константы в организме больного. Так же необходимо отметить, что существует широкий спектр методов экстракорпорального лечения, оказывающий целенаправленное воздействие на отдельные звенья патологического процесса при сепсисе.

Доступность разнообразных детоксикационных методик в клинической практике, чёткое определение целевой ниши того или иного метода экстракорпорального очищения крови является основой индивидуального подхода к терапии сепсиса в рутинной клинической практике. Именно создание персонализированных лечебно-диагностических программ является наиболее перспективным направлением в лечении сепсиса.

С 1993 года высокообъёмная гемофильтрация рассматривается как патогенетический метод терапии сепсиса и септического шока. В настоящее время сформулированы две наиболее эффективные стратегии высокообъёмной гемофильтрации: первая – непрерывное лечение с дозой ультрафильтрации в 50 - 70 мл/кг в час длительность от 24 до 72 часов и интермиттирующая сверхвысокообъёмная гемофильтрация с дозой ультрафильтрации до 100-120 мл/кг в час в течение 4-8 часов. В последнее время накоплены данные, указывающих на значительную клиническую эффективность указанных режимов гемофильтрации. Вместе с тем, сохраняются вопросы практического характера, касающиеся применения данных режимов экстракорпорального лечения у больных сепсисом: когда начинать лечение, кому и какие дозы ультрафильтрации использовать, как долго продолжать, каковы критерии прекращения экстракорпорального лечения.

Диссертация Кудрявцева Антона Николаевича «Выбор режима гемофильтрации как компонента интенсивной терапии тяжелого сепсиса» обобщает авторский подход к персонализации данного метода экстракорпорального лечения, что делает её актуальной научно-практической работой.

## **2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Исследование выполнено на достаточном количестве больных и хорошем научно-методическом уровне, а применение соответствующих статистических методик позволило подтвердить достоверность полученных результатов, что повлияло на качество выводов и рекомендаций.

Результаты научных исследований изложены в диссертационной работе достаточно подробно, что позволяет проводить их качественное сравнение с результатами других исследовательских групп в данной области. Выводы и практические рекомендации хорошо аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

## **3. Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций.**

Целью исследования является улучшение клинических исходов у пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком за счёт включения в комплексную интенсивную терапию различных режимов гемофильтрации.

В результате проведённого исследования выявлено, что применение высокообъёмной гемофильтрации в любом из предложенных режимов способно ограничивать повреждающее воздействие ассоциированного с сепсисом эндотоксикоза на организм больного человека, вне зависимости от дозы ультрафильтрации. В исследовании воспроизведены известные факты положительных изменений состояния пациентов с сепсисом на фоне применения высокообъёмной гемофильтрации. В то же время, полученные в работе данные впервые в отечественной клинической практике позволяют выделить группу больных, у которых проведение интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации является жизнеспасующим лечебным воздействием. Интермиттирующая сверхвысокообъёмная гемофильтрация у них прерывает прогрессирование сепсиса и предотвращает развитие органной дис-

функции, что может играть основополагающую роль в снижении летальности от сепсиса. Кроме того, автор подтвердил данные ранее проведённых исследований о том, что данные клинические эффекты интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации определяются её более мощным детоксикационным воздействием в отношении пула провоспалительных цитокинов. Существенной находкой работы является доказанное снижение фильтрующей способности полиэфирсульфоновой мембраны к 3 часу проведения высокообъёмной гемофильтрации. Автором доказано отсутствие отрицательного влияния больших объёмов замещения при проводимом сеансе экстракорпоральной детоксикации на уровни внутригрудного объёма жидкости и внесосудистой воды в лёгких и обнаружено, что применение высокообъёмной гемофильтрации, на фоне продолжающейся ультрафильтрации, является безопасным, даже в случае явной левожелудочковой недостаточности.

#### **4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Итогом проделанной автором работы явилось формулирование простых клинических критериев, на основании которых можно обосновать применение высокообъёмной гемофильтрации как эффективного инструмента лечебной программы сепсиса. Методология выбора режима гемофильтрации, предложенная Кудрявцевым А.Н., основывается, в том числе, и на индивидуальных особенностях больного, что делает её компонентом персонализированной медицины - новаторского современного направления развития здравоохранения. В то же время, представленные в работе результаты не противоречат данным, полученным другими исследовательскими группами за последние годы (Honore P. M. et al, 2011, Joannes-Voyau O. et al. (IVOIRE study), 2013). Они могут быть воспроизведены в условиях исследовательской практики при любых условиях.

В изложении результатов работы подробно описываются технические особенности исследованных режимов гемофильтрации с указанием наиболее

существенных проблем и подходов к их решению. Практические рекомендации по использованию наиболее эффективных режимов гемофильтрации, изложенные в работе, позволяют ускорить принятие решения о начале экстракорпоральной детоксикации у пациента с сепсисом и избежать существенных сложностей в ходе их проведения, что определённо позволит снизить оправданные затраты на проведение процедуры и избежать необоснованного применения методики. Как было показано в представленной работе, это позволит улучшить результаты лечения тяжелейшей категории пациентов.

В заключении автором представлен оригинальный алгоритм выбора режимов высокообъёмной гемофильтрации у пациентов с сепсисом, которым будет хорошим подспорьем в практической деятельности анестезиологов-реаниматологов и врачей других специальностей.

#### **5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Выводы, практические рекомендации и основные положения диссертационной работы могут быть рекомендованы к использованию в повседневной практике отделений анестезиологии-реанимации многопрофильных и специализированных хирургических стационаров Российской Федерации при лечении пациентов с сепсисом и септическим шоком, а также в образовательных программах повышения квалификации анестезиологов-реаниматологов, трансфузиологов, хирургов.

#### **6. О содержании диссертации и её завершенности.**

Диссертация изложена на 150 страницах текста, написана в классическом стиле, имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, описания полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографии. Текст иллюстрирован 28 таблицами и 47 рисунками.

Во введении обозначена актуальность темы исследования, научная новизна, практическая значимость. Также сформулированы цель, задачи и основные положения работы, выносимые на защиту. Настоящее исследование ставило целью улучшить результаты клинических исходов у пациентов с сепсисом и септическим шоком за счет включения в комплексную интенсивную терапию высокообъемной гемофильтрации в различных режимах.

Задачи раскрывают путь достижения поставленной цели исследования. Четко изложены научная новизна и практическая значимость диссертационной работы, положения, выносимые на защиту.

**Первая глава** представляет собой обзор литературы, в котором автором приведены данные, касающиеся современных представлений о патогенезе сепсиса. К достоинствам данной главы можно отнести последовательность изложения представленного материала и логику развития представлений об эффективности экстракорпоральных методов детоксикации при лечении сепсиса, которую предлагает автор работы.

Анализ основных публикаций показывает, что тема представленного диссертационного исследования остается актуальной и на сегодняшний день.

К определенным недостаткам представленного обзора литературы следует отнести недостаточное внимание автора к отечественным исследованиям последних лет в области патогенеза сепсиса и его терапии.

**Во второй главе** описаны этапы проведения исследования, характеристика исследуемых больных, методы исследования. Заслуживает пристального внимания методология накопления автором клинических данных и принципы рандомизации пациентов при включении в исследование. Выбор математической модели рандомизации с использованием генератора случайных чисел является одним из принципов проведения качественной рандомизации, однако, количество пациентов, включенных в исследование, не позволили автору избежать дополнительных методов адаптации рандомизации для достижения однородности выборок исследованных пациентов. Кроме того, не вполне корректным является вывод об однородности созданных групп на ос-

новании данных об уровнях интегральной оценки степени тяжести больных, включенных в исследование. В дальнейшем это привело к необходимости введения дополнительных оценочных критериев для повышения доказательной базы в отношении основного критерия эффективности исследования.

**Третья глава** посвящена результатам собственного исследования и их анализу. Глава изложена в традиционном стиле. Несомненным достоинством третьей главы является обсуждение полученных результатов непосредственно после их описания. Иллюстративный материал представлен на доступном уровне и хорошо отражает изложенные данные. Оценивая главу в целом, можно сказать, что автор на должном уровне описал полученные результаты, доказал их новизну и практическую значимость.

**В четвертой главе** проведено обобщение полученных данных и дана оценка исследованных методик в отношении прямого критерия их эффективности. Таким образом, цель и задачи, поставленные в настоящей работе, достигнуты. Определённым недостатком проведённого анализа является предпочтение автором сравнения фактической летальности с показателями прогнозируемой 28-дневной летальности по данным интегральной оценки степени тяжести пациентов на момент включения в исследование. Возможно, для сравнения следовало предпочесть данные исторического контроля об уровне летальности в данной группе пациентов. Других замечаний по структуре изложенного материала нет.

**Заключение** по диссертации изложено в классическом виде и отражает основную сущность проведенной работы. Выводы соответствуют задачам диссертации и отражают полученные результаты. Практические рекомендации носят конкретный характер, они позволяют использовать результаты проведенной автором работы в повседневной практике.

В результате, проведённый Кудрявцевым А.Н. квалифицированный анализ фактического материала обеспечил аргументированность научных результатов исследования, его правильная реакция на замечания научного

руководителя и оппонентов работы свидетельствует о взыскательности и высокой требовательности диссертанта к себе и своей работе.

Принципиальных возражений положения и выводы работы не вызывают. Диссертация представляет собой законченный труд, написана грамотно, читается легко и с интересом. Материалы работы изложены последовательно и логично. Задачи, поставленные в работе, выполнены, а цель достигнута. Выводы основаны на результатах проведенных исследований. Практические рекомендации четкие и последовательно вытекают из полученных результатов.

### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, 3 из которых в журналах, одобренных ВАК Минобрнауки РФ. Теоретические положения и практические разработки полностью отражены в этих публикациях.

Автореферат достаточно полно раскрывает основное содержание диссертации и научные положения, выносимые автором на защиту. Оформление автореферата соответствует требованиям ВАК РФ. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Таким образом, проведенное Кудрявцевым А.Н. исследование свидетельствует о том, что автор в достаточной мере владеет методами научного анализа, обладает высоким уровнем подготовленности к проведению глубоких научных изысканий, имеет широкую эрудицию в области теории и практики медицинских наук.

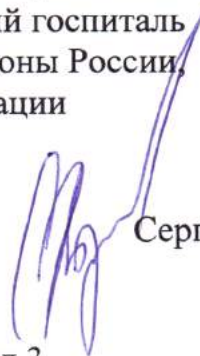


### Заключение.

Диссертационная работа Кудрявцева А.Н. «Выбор режима гемофильтрации как компонента интенсивной терапии тяжёлого сепсиса» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором приведено оригинальное решение актуальной задачи экстракорпоральной терапии сепсиса, которая имеет важное научно-практическое значение для анестезиологов-реаниматологов, трансфузиологов, хирургов и других специалистов.

Диссертация полностью соответствует критериям изложенным в «Положении о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20- «анестезиология и реаниматология».

Официальный оппонент заведующий отделением гемодиализа  
ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь  
имени акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России,  
Заслуженный врач Российской Федерации  
доктор медицинских наук



Сергей Евгеньевич Хорошилов

Контактные данные:  
105229, г. Москва, ул. Госпитальная пл.3  
+7(499)263-58-37, +7 (910) 470-17-76  
e-mail:intensive@list.ru

Подпись доктора медицинских наук Хорошилова С.Е. подтверждаю

Начальник отдела кадров  
ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь  
имени акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России



Ф.Я. Гольдшмидт

« 5 » августа 2016г.