

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук Хорошилова Сергея Евгеньевича на диссертационную работу Чижова Андрея Геннадьевича “Оптимизация комплексной интенсивной терапии септического шока у тяжелообожжённых пациентов с использованием селективной липополисахаридной гемосорбции”, представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.**

### **Актуальность выбранной темы исследования.**

Ожоговый сепсис – одно из наиболее грозных осложнений ожоговой болезни. Работа посвящена лечению септического шока у пациентов с тяжёлой термической травмой – неразрешённой проблеме современной медицины неотложных состояний. Поэтому актуальность диссертационного исследования Чижова Андрея Геннадьевича “Оптимизация комплексной интенсивной терапии септического шока у тяжелообожжённых пациентов с использованием селективной липополисахаридной гемосорбции” не вызывает сомнений.

Главным источником ожогового сепсиса является инвазивная инфекция, ассоциированная с грамотрицательной микрофлорой, обладающей множественными механизмами устойчивости к имеющимся в настоящее время антибактериальным препаратам, что определяет проблему сепсиса. В последние годы существенное значение в развитии септического шока отводится липополисахариду, который выполняет роль причины этого патологического состояния. Проблему ожогового сепсиса усугубляет и то, что одним из ведущих синдромов и сепсиса и ожоговой болезни является интоксикация, феномен неконтролируемого воздействия на организм совокупности токсических субстанций эндогенного происхождения в условиях недостаточности функционирования детоксикационных систем. Революционным этапом в терапии септического шока стало применение методик экстракорпорального очищения крови, способные ограничивать системно-воспалительную реакцию и оказывать

целенаправленное воздействие на отдельные звенья патологического процесса при сепсисе.

В настоящее время мы используем много вариантов экстракорпорального очищения крови при септическом шоке у пациентов с ожоговой травмой. Тем не менее, выбор конкретного метода детоксикации до сих пор остаётся предметом научной дискуссии. Показания для применения того или иного метода детоксикации у данной группы пациентов имеют недостаточно клинических доказательств.

Всё это определяет научную и практическую актуальность представленной работы.

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

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, включает достаточный клинический материал с использованием современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Проведён комплексный анализ результатов лечения септического шока у 49 пациентов с термическим поражением более 30% поверхности тела. Изученные группы и дизайн исследования грамотно сформулированы и соответствуют поставленным задачам. Статистические методы современны и соответствуют поставленным задачам и характеристикам больных. Полученные результаты, сделанные выводы и практические рекомендации соответствуют основным принципам современной науки.

Результаты исследований изложены в диссертационной работе детально и обстоятельно, документированы полноценным количеством рисунков и таблиц. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.



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

В результате проведенного исследования Чижовым А.Г. выявлено и показано, что применение селективной липополисахаридной гемосорбции и интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации (объем замещения 100 мл/кг/час) в равной степени ограничивают активность системной воспалительной реакции и тем самым разрешают полиорганную дисфункцию при септическом шоке у пациентов с термической травмой, полученные в работе данные позволяют выделить группу пациентов, в которой проведение ранней селективной липополисахаридной гемосорбции (до 24 часов от момента развития септического шока) является терапией «обрыва» патогенеза грамотрицательного септического шока. Проведение селективной липополисахаридной гемосорбции прерывает каскадное течение системной воспалительной реакции и, тем самым разрешает полиорганную дисфункцию, что может играть основополагающую роль в снижении летальности от септического шока в данной группе больных, что и показано в работе Чижова А.Г. Продемонстрировано, что позднее применение липополисахаридной гемосорбции (через 24 часа от манифестации септического шока) неэффективно и должно сочетаться с неселективными методами экстракорпоральной детоксикации, такими как продлённая вено-венозная гемофильтрация (объем замещения не менее 35 мл/кг/час), позволяющая воздействовать на пиковые уровни токсинов и стабилизировать гомеостаз.

Существенной находкой работы является доказанная прямая зависимость между сроками начала процедуры ЛПС гемосорбции и разрешением полиорганной дисфункции. Автором определено, что наибольший эффект достигается при проведении селективной липополисахаридной гемосорбции в самый короткий временной период (до 24 часов от момента развития) септического шока.

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

Итогом проделанной автором работы явилось формулирование клинических критериев, на основании которых можно обосновать применение селективной липополисахаридной гемосорбции как эффективного инструмента комплексной интенсивной терапии септического шока у пациентов с тяжёлой термической травмой. Разработка алгоритма применения методов детоксикации при септическом шоке, предложенная Чижовым А.Г., основывается на существовании временного интервала (не более, чем в первые 24 часа от момента развития клинических симптомов), когда проведение высокоспециализированной патогенетической терапии способно прерывать каскадное течение системной воспалительной реакции, предотвращая развитие полиорганной дисфункции.

В изложении результатов работы подробно описываются технические особенности исследованных методов экстракорпоральной детоксикации с указанием наиболее существенных проблем и подходов к их решению. Практические рекомендации изложенные в работе позволяют ускорить принятие решения о начале экстракорпоральной детоксикации у тяжелообожжённого пациента с септическим шоком, что определённо позволит снизить оправданные затраты на проведение процедуры и улучшить результаты лечения септического шока при термической травме. Использование описанной в диссертации методики позволяет снизить 28-дневную летальность у данной категории больных.

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

Таким образом, выводы, практические рекомендации и основные положения диссертационной работы могут быть рекомендованы к использованию в повседневной практике отделений анестезиологии-реанимации Российской Федерации при лечении септического шока.



## **О содержании диссертации и ее завершенности.**

Диссертация написана в классическом стиле, имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, описания результатов исследования в 3-ей и 4-ой главах, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 164 источников, в том числе 43 – отечественных и 121 – иностранных авторов. Текст иллюстрирован 31 таблицей и 16 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 клинические исходы у тяжелообожжённых пациентов с септическим шоком на основе применения селективной липополисахаридной гемосорбции в комплексной терапии.

Задачи полностью раскрывают цель исследования. Чётко изложены научная новизна и практическая значимость диссертационной работы, положения, выносимые на защиту.

Теоретические положения и практические разработки по материалам диссертации отражены в публикациях. Научные работы, опубликованные автором по вопросам рассматриваемой проблемы, а также автореферат, отражают основное содержание диссертации и результаты проведённых исследований.

**Первая глава** посвящена аналитическому обзору литературы по рассматриваемой проблеме. Автор представляет современные данные об актуальности сепсиса, его патогенезу, диагностике и методам лечения, с особым упором на экстракорпоральную детоксикацию. Обзор хорошо структурирован, изложен логично, написан хорошим языком. Анализ основных публикаций показывает, что тема представленного диссертационного исследования остаётся актуальной и на сегодняшний день.

**Вторая глава** посвящена характеристике больных и методов клинического исследования. Подробно описаны лабораторные и инструментальные методы исследования, разделение пациентов на группы в зависимости от стратегии применяемой детоксикации. В главе содержится клиническая характеристика 49 обследованных больных, подробно изложены методики отбора больных в исследование (критерии включения и исключения). Даны подробные технические описания используемых методов детоксикации: селективной липополисахаридной гемосорбции и интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации. В главе чётко представлен дизайн диссертационной работы, описан комплекс использованных методик. Достоверность полученных результатов диссертант устанавливал на основании надёжных современных статистических критериев. Материалы главы свидетельствуют о достаточно высоком методологическом и методическом уровне работы, дают основания считать полученные результаты корректными с позиций доказательной медицины.

**Третья глава** посвящена результатам собственного исследования и их анализу. Глава изложена хорошим литературным и профессиональным языком. Автор в этой главе показывает клинико-лабораторные изменения при грамтрицательном септическом шоке при проведении комплексной терапии с включением селективной липополисахаридной гемосорбции и интермиттирующей сверхвысокообъёмной гемофильтрации. Несомненным достоинством третьей главы является обсуждение изменений полученных результатов.

Приведены клинические исходы больных на примере 28-дневной выживаемости в исследуемых группах. Проанализирована эффективность лечения. Автор приводит убедительные, аргументированные и подтверждённые в ходе проведения исследования данные о снижении фактической летальности при применении методов экстракорпоральной детоксикации в комплексной терапии септического шока у пациентов с тяжёлой термической травмой. Принципиальных замечаний по структуре изложенного материала нет.



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** проведён ретроспективный анализ зависимости клинико-лабораторных показателей септического шока от времени начала селективной липополисахаридной гемосорбции. Исследовались различные параметры и биомаркеры, на основании которого в итоге автор делает обоснованное заключение о том, что наибольший регресс полиорганной дисфункции достигается при проведении липополисахаридной гемосорбции в максимально короткий срок времени с сохранением клинической эффективности до 24 часов от момента развития септического шока. Проанализированы эффективность лечения и клинические исходы подгрупп пациентов с селективной липополисахаридной гемосорбции в зависимости от временного интервала между началом процедуры удаления эндотоксина и манифестации септического шока. В завершении главы автором продемонстрировано, что позднее применение липополисахаридной гемосорбции (через 24 часа от манифестации септического шока) должно сочетаться с универсальными методами экстракорпоральной детоксикации, такими как продлённая вено-венозная гемофильтрация (объём замещения 35 мл/кг/час), позволяющая воздействовать на пиковые уровни цитокинов и стабилизировать внутренние константы организма.

Проведённая работа позволила Чижову А.Г. сформулировать 4 конкретных вывода, соответствующих цели и задачам диссертации, и 4 практических рекомендаций, имеющих чёткую клиническую направленность. Представленные выводы и практические рекомендации обоснованы и достоверны, что обусловлено репрезентативностью обследованной выборки больных и использованием современных методов исследования и статистического анализа.

Автором на высоком научно-методическом уровне достигнута цель и решены поставленные задачи. Результаты исследования достоверны, выводы логично вытекают из содержания диссертации.

Представленная работа является законченным научным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований получены факты и впервые сформулированы научные положения, позволившие:

- доказать, что своевременное применение селективной липополисахаридной гемосорбции (не менее 24 часов от момента развития септического шока) приводит к улучшению результатов лечения грамтрицательного септического шока у тяжелообожжённых пациентов.
- разработать алгоритм применения современных методов экстракорпоральной детоксикации при септическом шоке у пациентов с тяжёлой термической травмой.

Принципиальных замечаний к работе нет. Данные положения несомненно имеют научно-практическое значение, позволяют улучшить результаты лечения септического шока у пациентов с тяжёлой термической травмой.

Автореферат диссертации изложен на 25 страницах, написан в классическом стиле. Автореферат и опубликованные автором 12 научных работ (в т. ч. 5 в журналах, входящих в перечень ВАК российских рецензируемых научных журналов) полностью соответствуют положениям диссертации.

Замечаний к автореферату нет. Материалы диссертации доложены на научных форумах анестезиологов и реаниматологов.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Чижова Андрея Геннадьевича «Оптимизация комплексной интенсивной терапии септического шока у тяжелообожжённых пациентов с использованием селективной липополисахаридной гемосорбции» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальной проблемы анестезиологии и реаниматологии по улучшению результатов лечения септического шока у пациентов с тяжёлой термической



травмой за счёт обоснования и внедрения в клиническую практику своевременной селективной липополисахаридной гемосорбции.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 года № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор Чижов Андрей Геннадьевич безусловно заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

**Главный научный сотрудник**

**лаборатории патофизиологии критических состояний,**

**НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «ФНКЦ РР»**

**Заслуженный врач Российской Федерации**

**доктор медицинских наук**

Адрес: 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр.2

Тел. +7(495) 694-27-08; E-mail: niiorramn@niiorramn.ru

**Хорошилов С.Е**

Подпись доктора медицинских наук Хорошилова С.Е. заверяю:

**Учёный секретарь**

**Заслуженный деятель науки Российской Федерации**

**НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «ФНКЦ РР»**

**Доктор медицинских наук, профессор**

«23» сентября 2019 г.



**Долгих В.Т.**