

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Свиридова Сергея Викторовича на диссертационную работу Чиждова 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 избранной темы.

Современные возможности интенсивной терапии последних нескольких десятилетий привели к возросшей выживаемости ранее обречённых на быструю гибель пациентов с тяжёлой термической травмой. Одновременно с этим появились новые проблемы в лечении тяжелообожжённых, произошло перераспределение летальности: часть больных, погибавших ранее от шока, умирают в поздние сроки ожоговой болезни от ее осложнений. Инфекционные проблемы - самая частая причина осложнений у больных с ожоговой болезнью. Среди них инвазивная раневая инфекция занимает устойчивую лидирующую позицию, а сепсис является одной из главных причин смерти у пациентов с тяжёлой термической травмой. Необходимо подчеркнуть, что диагностика и лечение сепсиса при ожогах представляет значительные трудности, так как системный воспалительный ответ на инфекцию протекает на фоне выраженного стресс-индуцированного гиперметаболического ответа, вторичного к термической травме, что приводит к полиорганной дисфункции. В этой связи нельзя не согласиться с автором, что для улучшения результатов лечения осложнённого течения ожоговой болезни необходим комплексный подход в интенсивной терапии: хирургическая санация первичного инфекционного очага, рациональная антибактериальная терапия и адекватная поддерживающая терапия должны сочетаться с современными медицинскими технологиями, основанными на принципе опережающей этиопатогенетической терапии.

В связи с этим предлагаемое исследование Чижова Андрея Геннадьевича, посвящённое изучению возможности липополисахаридной гемосорбции в комплексной терапии грамотрицательного септического шока и улучшения результатов лечения пациентов с тяжёлой термической травмой, является актуальной научно-практической работой.

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

Цель диссертационной работы была направлена на улучшение результатов лечения тяжелообожжённых пациентов с септическим шоком на основе применения селективной липополисахаридной (ЛПС) гемосорбции в комплексной интенсивной терапии. Для достижения поставленной цели автором сформулированы 4 задачи, которые были последовательно решены, а результаты представлены в соответствующих главах.

Достоверность полученных результатов подтверждена достаточным для статистической обработки объёмом первичного материала, высоким научным уровнем проведённых исследований, включающим инструментальные и лабораторные методы. Статистическая обработка проведена на современном научном уровне.

Выводы соответствуют задачам исследования, практические рекомендации конкретны и легко воспроизводимы. Автореферат является законченным научным трудом, в нем чётко и последовательно отражены основные положения, представленные в диссертационной работе. Принципиальных замечаний нет.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Автором проанализированы результаты лечения 49 пациентов с термическим поражением кожных покровов более 30% поверхности тела, течение ожоговой болезни которых осложнилось развитием септического шока. Все пациенты проходили лечение в отделении анестезиологии и реанимации

Ожогового центра ФГБУ НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского в период 2011-2018 гг.

В диссертации четко определены критерии включения и исключения из исследования. Особое внимание автор уделил источнику бактериальной инфекции, в котором доминировала мультирезистентная нозокомиальная грамотрицательная микрофлора *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, так же указаны случаи выявления микробных ассоциаций грамположительной и грамотрицательной микрофлоры.

В работе автор рассмотрел и оценил ряд принципиальных аспектов интенсивной терапии септического шока включающей современные экстракорпоральные методы детоксикации: 1. Выполнена оценка изменений клинических и лабораторных критериев системного воспалительного ответа, степени тяжести полиорганной дисфункции при терапии септического шока с использованием ЛПС гемосорбции и интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации. 2. Выполнен анализ клинико-лабораторных изменений инфекционного процесса и динамики полиорганной дисфункции в зависимости от времени начала проведения ЛПС гемосорбции и сроков развития септического шока. 3. Проведена сравнительная оценка клинической эффективности используемых патогенетически обоснованных методов экстракорпоральной детоксикации. 4. Создан алгоритм применения экстракорпорального очищения крови при септическом шоке у пациентов с тяжелой термической травмой.

В основу распределения пациентов на группы исследования были положены различные современные методы экстракорпоральной детоксикации. У пациентов основной группы (n=38) интенсивная терапия септического шока сочеталась с процедурой селективной липополисахаридной гемосорбции в течении 4 часов, дважды, с интервалом в 24 часа. У пациентов контрольной группы (n=11) на фоне комплексной интенсивной терапии септического шока проводили интермиттирующую сверхвысокообъемную гемофильтрацию с объемом замещения 100 мл/кг/час, длительностью процедуры 4 часа.

Несмотря на полученные положительные эффекты исследуемых методов экстракорпоральной детоксикации, автором проведен дополнительный ретроспективный анализ зависимости клинического течения септического шока от времени начала селективной липополисахаридной гемосорбции. Основная группа пациентов с ЛПС гемосорбцией была разделена на две подгруппы: 1-я подгруппа (n=25) – больные, которым экстракорпоральное удаление эндотоксина проводилось до 24 часов от момента развития септического шока; 2-я подгруппа (n=13) – ЛПС гемосорбцию проводили, когда от момента манифестации септического шока прошло уже более 24 часов. Данный подход для анализа итогов терапии септического шока у пациентов с термической травмой правомочен.

Автором применены современные методы инструментального и лабораторного мониторинга. Мониторинг сердечно-сосудистой системы пациентов основной группы включал в себя регистрацию сердечного выброса, внесосудистой воды лёгких, индекс общего периферического сопротивления сосудов на основе анализа пульсовой волны (PiCCO plus). Гемодинамический профиль оценивали при включении пациента в исследование, через 24 часа на протяжении трех суток лечения. Анализировали данные кислотно-основного состояния и газового состава артериальной крови, клинического анализа крови, плазменной концентрации лактата. Биомаркеры инфекционного процесса определяли до начала экстракорпоральной детоксикации и каждые последующие 24 часа, в течении трех суток. Для оценки сорбционной эффективности используемого сорбента липополисахарида образцы крови дополнительно отбирали до и после проведения каждой процедуры ЛПС гемосорбции, далее в максимально короткие сроки после центрифугирования замораживали при температуре не выше -18 °С. Результат измерения концентрации эндотоксина оценивали ретроспективно.

Методы исследования относятся к медицинским технологиям, которые широко применяются в практике анестезиолога-реаниматолога. Их использование в данной работе возражений не вызывает.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Автор достойно справился с поставленной задачей, направленной на улучшение результатов лечения грамотрицательного септического шока у тяжелообожженных пациентов. Разработан алгоритм применения экстракорпоральной детоксикации при септическом шоке у пациентов с тяжелой термической травмой.

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» и могут быть использованы в работе других ожоговых центров страны.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертационная работа построена по классическому принципу, изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, представлен клинический материал и методы исследования, результаты собственных исследований отражены в 3-ей и 4-ой главах, представлены заключение, выводы, практические рекомендации.

Список отечественных и зарубежных публикаций по рассматриваемой проблеме включает 164 источника, из которых 43 отечественных и 121 иностранных публикаций. Иллюстративный материал - 16 рисунков и 31 таблица, в которых четко представлены результаты исследований. Замечаний и возражений нет.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, формулирует цель и задачи диссертации, излагает основные научные положения, выносимые на защиту и возражения не вызывают.

Обзор литературы представлен на 29 страницах компьютерного текста и посвящен мировому и отечественному опыту лечения больных с сепсисом и ожоговой травмой. Аналитический обзор литературы отражает все сложные и спорные вопросы, касающиеся патогенеза, диагностики и интенсивной терапии сепсиса и септического шока, ассоциированного с грамотрицательными

микроорганизмами. Основной акцент автор делает на изучение патогенеза, диагностики и методы нейтрализации эндотоксина. Подчеркивается неоднозначность и дискуссионность применения различных методов детоксикации у больных с клинической картиной септического шока. Необходимо отметить четкое изложение материала. Были конкретно и последовательно обсуждены следующие вопросы: а) эволюция терминологии, определения; б) динамика и структура этиологической картины сепсиса в стационарах; в) современный взгляд на патогенез грамотрицательного сепсиса; г) проблематика ранней диагностики сепсиса; д) особое внимание уделено современным методам экстракорпоральной детоксикации при сепсисе с патогенетическим обоснованием липополисахаридной гемосорбции при грамотрицательном сепсисе.

В целом литературный обзор чрезвычайно интересен, дает исчерпывающую информацию об актуальности изучаемой проблемы. Представленные данные литературы свидетельствуют о широкой эрудиции автора в рамках изучаемой проблемы.

Кратко остановимся на основных результатах исследования.

Влияние комплексной терапии с применением ЛПС гемосорбции и интермиттирующей сверхвысокообъемной гемофильтрации на динамику клинико-лабораторных показателей у тяжелообожженных пациентов с грамотрицательным септическим шоком.

В начале представления результатов исследования автор отмечает, что важной задачей исследования было оценить динамику системной воспалительной реакции, биомаркёров инфекции и тяжести полиорганной дисфункции при проведении комплексной интенсивной терапии с современными методами экстракорпоральной детоксикации у тяжелообожжённых пациентов с грамотрицательным септическим шоком. Автор рассматривает большое количество клинических и лабораторных показателей в процессе проведения лечения, которые позволяют анализировать все динамические изменения. Отмечено, что клинико-лабораторная картина септического шока у пациентов с

ожоговой болезнью в стадии септикотоксемии может рассматриваться в качестве частного случая хирургического сепсиса, прогрессирующее течение которого приводит к полиорганной недостаточности с неблагоприятным прогнозом. Полученные данные продемонстрировали сопоставимую клиническую эффективность исследуемых методов экстракорпоральной детоксикации, как высокоспециализированной этиопатогенетической терапии грамотрицательного септического шока. Гемосорбция эндотоксина и интермиттирующая сверхвысокообъёмная гемофильтрация в терапии септического шока тяжелообожжённых пациентов в равной степени ограничивали воспалительную активность и разрешали тяжесть полиорганной дисфункции.

При гемосорбции полиорганная дисфункция снижалась на 50,17%, за счёт достоверного улучшения гемодинамических показателей и оксигенирующей функции лёгких. К 72 часам наблюдения в основной группе вазопрессорная терапия была снижена на 79,5%, клиренс лактата составлял 48,5% от исходного уровня, индекс оксигенации увеличился с 167 до 251.

При ретроспективном анализе сверхвысокообъёмной гемофильтрации автором отмечена аналогичная положительная динамика, проявляющаяся не только в регрессии системной воспалительной реакции но и в снижении тяжести полиорганной дисфункции на 50,51%, в большей степени за счёт стабилизации гемодинамического профиля и восстановления почечной функции.

Включение этих методов в комплексную терапию септического шока снижало фактическую летальность по сравнению с прогнозируемой по шкале SAPS 3. Фактическая 28-и дневная летальность при ЛПС гемосорбции и гемофильтрации были 28,9% и 27,7%, против прогнозируемой летальности по шкале SAPS 3, которые равнялись 65,55 и 66,81%.

Ретроспективный анализ зависимости клинического течения септического шока от времени начала ЛПС гемосорбции.

Для проведения анализа зависимости клинического течения септического шока от времени начала детоксикации, группа пациентов с ЛПС гемосорбцией была разделена на две подгруппы: 1-ая - включала пациентов, которым

процедура проводилась до 24 часов от момента развития артериальной гипотензии; 2-ая подгруппа – пациенты, которым удаление эндотоксина происходило спустя 24 часа от момента манифестации септического шока. По основным антропометрическим параметрам, тяжести термического поражения и уровней биомаркёров инфекционного процесса пациенты обеих подгрупп были сопоставимы. Автором было отмечено, что несмотря на отсутствие различий в исходных показателях, динамика параметров воспалительного процесса и тяжести полиорганной дисфункции происходила по-разному. Были получены интересные результаты, отражающие динамику параметров, характеризующих клиническую эффективность селективной липополисахаридной гемосорбции в комплексной терапии грамотрицательного септического шока. Так при раннем начале ЛПС гемосорбции происходило активное снижение воспалительной активности и разрешение полиорганной дисфункции, а при поздней ЛПС гемосорбции данной динамики не отмечалось, несмотря на значимое снижение плазменных уровней эндотоксина в обеих подгруппах. Проведение ЛПС гемосорбции до 24 часов от манифестации септического шока снижало тяжесть полиорганной дисфункции на 73%, против 19% при поздней ЛПС гемосорбции, что непосредственно отразилось на уровне летальности в подгруппах. 28 дневная летальность у пациентов с ранним началом ЛПС гемосорбции значительно ниже, чем при «позднем» начале ЛПС гемосорбции, 12% против 61,5%. В итоге автор делает обоснованное заключение о том, что наилучшая клиническая эффективность применения селективной липополисахаридной гемосорбции достигается в проведение процедуры в максимально ранние сроки от момента развития септического шока у пациентов с термической травмой. Обоснованием данного терапевтического подхода может служить этапность развития сепсиса, с критическим временным промежутком в 6-8 часов от манифеста заболевания. Полученные результаты чрезвычайно важны, как с теоретической, так и с практической точки зрения.

Динамика полиорганной дисфункции в постсорбционном периоде у пациентов с продлённой почечно-заместительной терапией.

В этом разделе автор подчёркивает, что в случае неэффективности сорбционной методики в лечение септического шока, с сохранением полиорганной дисфункции более 6 баллов по шкале SOFA, проведение продлённой гемофильтрации позволяет стабилизировать состояние тяжелообожжённых пациентов с сепсисом. Отмечено, что подобная комбинированная терапия в постсорбционном периоде у данной категории пациентов выражалась в снижении тяжести полиорганной дисфункции оцениваемой по шкале SOFA, с 8,69 до 3,84 балла к третьим суткам при проведении продлённой почечно-заместительной терапии.

Заключение полностью отражает суть диссертации. Выводы обоснованы и логично вытекают из результатов исследования. Практические рекомендации носят конкретный характер, они позволяют использовать результаты проведённой автором работы в повседневной практике.

Заключение.

Таким образом, диссертация Чижова Андрея Геннадьевича “Оптимизация комплексной интенсивной терапии септического шока у тяжелообожжённых пациентов с использованием селективной липополисахаридной гемосорбции” на соискание учёной степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – улучшение результатов лечения тяжелообожжённых пациентов с септическим шоком на основе применения селективной липополисахаридной гемосорбции в комплексной интенсивной терапии, имеющей важное значение для анестезиологии-реаниматологии, комбустиологии что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней» утверждённое Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 года № 335),

а ее автор – Чижов А.Г. заслуживает присуждения искомой учёной степени по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Официальный оппонент

**Заведующий кафедрой анестезиологии,
реаниматологии и интенсивной терапии
лечебного факультета**

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Минздрава России доктор медицинских наук,
профессор**

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Е-mail: rsmu@rsmu.ru Тел. +7(495) 434-14-22



Свиридов С.В.

**Подпись доктора медицинских наук,
профессора Свиридова С.В. заверяю:**

Учёный секретарь ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент



Милушкина О.Ю.

« 05 » 09

2019 г.