

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Зябліцева Сергія Володимировича на дисертаційну роботу
Андрущака Андрія Васильовича «Патогенетичне обґрунтування корекції
функціонального стану нирок та системи кровообігу у хворих на тяжкий
сепсис компенсований рідинною ресусцитацією та дофаміненергічною
підтримкою», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних
наук (доктора філософії) за спеціальністю 222 «Медицина»,
14.03.04 «Патологічна фізіологія»

Актуальність теми дослідження

Протягом багатьох століть розвитку медицини проблеми сепсису залишаються актуальними і недослідженими. Щорічно у світі фіксують 30 мільйонів випадків сепсису, а близько 6 мільйонів людей помирають через цю недугу. Сепсис входить до десятка найбільш фінансово витратних захворювань. Приблизно в 20-40% випадків це захворювання ускладнюється септичним шоком. Важливість проблеми сепсису та септичного шоку зумовлена високою частотою та значною поширеністю цього захворювання. Високий відсоток захворювання припадає на післяопераційні ускладнення, що, в свою чергу, пов'язано зі збільшенням питомої ваги інвазивних лікувальних та діагностичних методик, зростанням частоти проведення складних оперативних втручань. Тяжкий сепсис залишається серйозною глобальною причиною смертності і ускладнень.

У перебігу сепсису та формуванні поліорганного ушкодження, нирки, як гомеостатичний орган, залучаються до ризиків існування біологічної цілісності організму. Сукупна діяльність нефронів є основою волюмо-, осмо-, іонорегуляторної, екскреторної, токсиновидільної функцій нирок. Саме стан цих функцій забезпечує сталість гомеостазу, а особливо при тяжкому сепсисі.

Тяжкий перебіг сепсису характеризується виникненням поліорганного

ушкодження з наступною трансформацією у взаємообтяжливий сценарій розвитку, маніфестацією ендотоксикозу та розладів у системі кровообігу: падінням артеріального тиску, мікроциркуляції, мікроперфузії. Серед основних механізмів ушкодження заслуговує уваги формування гемодинамічного коридору критичного стану, а саме інтервалу визначеного дебютом сепсис-індукованої гіпотензії та наступним розвитком рефрактерного септичного шоку.

Ефективна інтенсивна терапія (ІТ) сепсису можлива тільки за умови повноцінної хірургічної санації вогнища інфекції і адекватної антимікробної терапії. Сучасні погляди на інтенсивну інфузійну терапію сепсису зосереджені на рекомендаціях щодо надання пріоритетів застосуванню препаратів кристалоїдного ряду. За окремими показами застосовують еритроцитарну масу, альбумін та препарати желатину. Враховуючи поліморфізм патогенезу сепсису, поліорганність, взаємообтяжливість та можливий коморбізм, слід вважати, що такий арсенал засобів інтенсивної терапії не може задовільнити патогенетичне обґрунтування базової складової програми інтенсивної терапії сепсису.

Таким чином, існують питання, відповідь на які знаходиться в спектрі спеціальних досліджень, зокрема впливу інфузійного навантаження на функціональний стан нирок та системи кровообігу за умови застосування багатоатомних спиртів, що раніше не було досліджено. Дані спостереження мають практичну орієнтацію, патогенетичне спрямування, полягають у вивченні, наприклад, дії базового кристалоїдного розчину та розчину багатоатомних спиртів на основні гомеостатичні системи (нирки, система кровообігу), дослідженні можливостей оптимізації інтенсивної терапії дофамін-залежної сепсис-індукованої гіпотензії.

Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», затвердженого МОЗ України, і є фрагментом наукової роботи кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб

Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування».

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій

Сформульовані у дисертації положення, висновки та практичні рекомендації аргументовані і повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження, мають як теоретичне так і практичне значення. Для реалізації мети дослідження були сформульовані 7 задач.

Для досягнення поставленої мети було створено за умови сепсис-індукованої гіпотензії компенсаторне гемодинамічне плато за показниками середнього артеріального тиску, хвилинного об'єму кровообігу та хвилинної роботи лівого шлуночка. Досліджено стан волюмо-, осмо-, іонорегуляторної, токсиновидільної функцій нирок, стан кардіо- та гемодинаміки у хворих на дофамінзалежну сепсисіндуковану гіпотензію в інтервалі гемодинамічного компенсаторного плато. Досліджено дію інфузійних розчинів (розчин Рінгера та реосорбілакту) на волюморегуляторну, осморегуляторну та детоксикаційну функції нирок у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді та сепсисом (тяжкий) за умови дофамінергічної підтримки; стан системи кровообігу та мікроциркуляторного русла у хворих на дофамінзалежну сепсисіндуковану гіпотензію в інтервалі гемодинамічного компенсаторного плато.

Дослідження функціонального стану нирок та системи кровообігу у хворих на тяжкий сепсис, компенсований рідинною ресусцитацією та дофамінергічною підтримкою за умови патогенетичного обґрунтування корекції здійснено на базі відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії Чернівецької обласної клінічної лікарні, де було обстежено та проліковано 58 хворих – з них 33 чоловіків та 25 жінок, віком 24-67 років. У всіх пацієнтів сепсис розвивався як ускладнення поширеного гнійного

перитоніту (внаслідок перфоративної виразки шлунку або дванадцятипалої кишки, деструктивного апендициту, деструктивного холециститу, закритої травми органів черевної порожнини) – 31 хворий, деструктивного панкреатиту – 19, пельвіоперитоніту – 6, субфасціальних флегмон – 2.

Достовірність основних наукових положень, висновків, проведених досліджень та одержаних результатів

Сформульовані дисертантом основні наукові положення та висновки ґрунтуються на використанні адекватних щодо поставлених завдань клінічних, клініко-імунологічних і мікробіологічних методах дослідження. При обробці отриманих результатів клінічних, лабораторних та соціологічних досліджень застосовувались пакети прикладних програм для статистичного аналізу даних «Microsoft Excel-2010», «Statistica», методи варіаційної статистики з використанням середніх величин та оцінкою їх вірогідності. Отримані результати досліджень, їх аналіз та сформульовані наукові положення є вірогідні, чітко сформульовані і цілком аргументовані. Адекватність обраних методів дозволяє оцінити одержані результати, основні наукові положення та висновки проведених досліджень як достовірні.

Дисертаційна робота пройшла атиплагіатну перевірку за допомогою програмного забезпечення «Antiplagiarism», унікальність тексту становить 95%, що дозволяє оцінити даний матеріал як такий, в якому плагіату не виявлено в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження

Уперше досліджено функціональний стан нирок та системи кровообігу за умови рідинної ресусцитації та дофамінергічної підтримки у пацієнтів із ССЗВ та сепсисом (тяжким). Отримані результати відкривають уяву про нові механізми регуляції гомеостазу, що є провідними у розвитку поліорганного ушкодження у хворих на сепсис в тому числі з дофамін-залежною

компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією.

За умови застосування та дослідження дії базових складових інтенсивної терапії, а саме розчинів інфузійної терапії (розчин Рінгера, реосорбілакт) вперше були зареєстровані зміни, що відповідають за рівень їх компенсаторного спрямування та, у свою чергу, визначають режими інфузійної терапії як тестових систем оцінки стану водно-сольового обміну, системи кровообігу, ендотоксикозу.

Перебіг сепсису характеризується депресією скоротливої активності міокарду та, за умови компенсованої дофамінзалежної сепсисіндукованої гіпотензії, зменшенням резервного потенціалу механізмів, що забезпечують сталість кровообігу.

Встановлено, що одним із показників оцінки стану барорефлекторної регуляції, волюморегуляторної функції системи кровообігу в пацієнтів із ССЗВ та ДЗКСІГ за умови збільшення об'єму позаклітинного простору є корегована тиском частота. Серед дизрегуляторних змін у пацієнтів при ДЗКСІГ у відповідь на збільшення об'єму позаклітинного простору спостерігається депресія барорефлекторної регуляції волюморегуляторної функції системи кровообігу та скоротливої активності міокарда. За умови ДЗКСІГ у пацієнтів з гнійно-септичними ускладненнями при дослідженні мікроциркуляторного русла сублінгвальної ділянки виявлені порушення мікроциркуляції, що характеризувалися деформацією судинного русла за показниками індексу неоднорідності кровотоку, щільності та функцій розміщених судин, якості кровопостачання.

Досліджено, що компенсаторні механізми, що складаються на рівні нефронів при ДЗКСІГ переважно орієнтовані на зниження реабсорбції води та натрію (при інфузії розчину Рінгера), підвищення швидкості клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції натрію та зниження реабсорбції води, натрію (при інфузії реосорбілакту) за умови стандартного навантаження. Зміни осморегуляторної функції нирок у пацієнтів із ДЗКСІГ на ЗОПП розчином Рінгера або реосорбілакту характеризуються збільшенням кліренсу

осмотично активних речовин (відповідно на $96 \pm 23,4\%$ ($p < 0,05$) та $240 \pm 68,6\%$ ($p < 0,05$)) по відношенню до стартових величин. Проте реєструється депресія осморегуляторної функції нирок, яка після введення розчину Рінгера складає $34,8\%$ ($p < 0,05$), а після введення реосорбілакту – $9,8\%$ ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольними групами. ЗОПП розчином Рінгера у пацієнтів із сепсисом призводить до збільшення кліренсу токсичних речовин, проте останній не досягає значення контрольної групи та не зменшує токсемію, що свідчить за балансову противагу токсиноутворення. За показником молекул середньої маси (МСМ) ЗОПП розчином Рінгера збільшує кліренс, що перевищує дане значення у пацієнтів контрольної групи на $62,0\%$. ЗОПП розчином реосорбілакту у пацієнтів із сепсисом призводить до збільшення кліренсу токсичних речовин на $64,7\%$ ($p < 0,05$) більше ніж після ЗОПП розчином Рінгера. Це досягається напруженою роботою діючих нефронів, зокрема, за показником інтенсивності екскреції токсичних речовин стандартизованої до швидкості клубочкової фільтрації на $40,8\%$ ($p < 0,05$) більше ніж після ЗОПП розчином Рінгера.

Узагальнення результатів досліджень впливу реосорбілакту та розчину Рінгера на перебіг ендотоксикозу за селективними показниками свідчить, що концентрації $\text{TNF}\alpha$, IL6 , P-SEP та PCT у пацієнтів із сепсисом після ЗОПП реосорбілактом знижувалися більш суттєво ніж після ЗОПП розчином Рінгера.

Перебіг сепсису характеризується депресією скоротливої активності міокарду та, за умови, компенсованої дофамінзалежної сепсисіндукованої гіпотензії, зменшенням резервного потенціалу механізмів, що забезпечують сталість кровообігу.

Ефективність реакцій демпфування об'ємного навантаження Реосорбілактом з боку серцево-судинної системи у пацієнтів на сепсис знижується. При цьому, у створенні гіпердинамічного типу відповіді за показниками ЧСС, ХОК, Ахв у хворих з дофамінзалежною компенсованою сепсисіндукованою гіпотензією приймають участь фактори, що пригнічують

демпфуючі реакції серцево-судинної системи, зокрема, за ознаками предикторів, що формують збільшення корегованої тиском частоти.

За умов сепсису у пацієнтів з гнійно-септичними ускладненнями при дослідженні мікроциркуляторного русла сублінгвальної ділянки виявлено порушення мікроциркуляції, що характеризувалося деформацією судинного русла за показниками індексу неоднорідності кровотоку, щільності та функцій розміщених судин, якості кровопостачання. В результаті встановлено, що реосорбілакт покращує функціональну здатність мікроциркуляторного русла у пацієнтів з сепсисіндукованою гіпотензією. Ступінь компенсації за узагальненими показниками мікроциркуляції досягає 83% ($p < 0,05$) від рівня показників у пацієнтів із ССЗВ.

Практичне значення отриманих результатів

полягає у висвітленні стану волюмо-, осмо-, іонорегуляторної, токсиновидільної функцій нирок, кардіо- та гемодинаміки, мікроциркуляції у хворих на ССЗВ та дофамінзалежну сепсисіндуковану гіпотензію в інтервалі гемодинамічного компенсаторного плато.

При складанні інфузійної терапії рекомендується прийняти до уваги результати досліджень впливу збільшення об'єму позаклітинного простору розчином Рінгера, реосорбілакту на водно-сольовий обмін та функції нирок, стан центральної та периферичної гемодинаміки, мікроциркуляцію у пацієнтів із ССЗВ та дофамінзалежною компенсацією сепсисіндукованої гіпотензії при гнійно-септичних ускладненнях.

Проведені спостереження дозволяють запропонувати групу багатоатомних спиртів у склад базової терапії сепсису та рекомендувати проводити моніторинг за корегованою тиском ЧСС та станом мікроциркуляторного русла сублінгвальної ділянки.

Рекомендовано використовувати шкалу клітинно-гуморального індексу інтоксикації (КГІ) для моніторингу ендогенної інтоксикації (патент UA №112508) та кліренсових характеристик МСМ (патент UA № 97059).

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За результатами роботи опубліковано 71 наукову працю, із них 9 – закордонні (4 – в журналі, який включений до міжнародної наукометричної бази даних Scopus, 1 – в журналі, який включений до міжнародної наукометричної бази даних Web of Science).

Загальна характеристика роботи, оцінка її змісту і результатів

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 216 друкованих сторінках, складається зі вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 8 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 171 сторінку друкованого тексту. Робота ілюстрована 19 таблицями та 10 рисунками. Список використаних джерел містить 388 найменувань, із них – 137 кирилицею та 251 латиницею.

Вступ має класичну будову де наведено обґрунтування вибору теми дослідження, мету і завдання роботи, об'єкт дослідження та предмет дослідження, наукове і практичне значення, обсяг та структуру, коротко описано методи дослідження, подано дані про апробацію результатів роботи, впровадження і публікації.

Перший розділ «Особливості формування органної дисфункції при сепсисі, шляхи корекції та їх вплив на механізми регуляції гомеостазу» (огляд літератури) складається з двох підрозділів, які розкривають суть проблеми. Проведено аналіз даних вітчизняних і закордонних літературних джерел щодо формування органної дисфункції при сепсисі. Характеризуються принципові положення інтенсивної терапії сепсису.

Другий розділ «Об'єкт та методи дослідження». У даному розділі описано дизайн дослідження, в тому числі групи дослідження та критерії включення, виключення, припинення, наведені методи дослідження.

Зокрема: перелічено методи дослідження ниркових функцій, описано методи об'єктивізації СЕІ, наведено методи дослідження серцево-судинної системи та мікроциркуляції.

Розділ третій «Вплив збільшення позаклітинного простору на водно-сольовий обмін та функції нирок у пацієнтів із дофамінзалежною компенсацією сепсисіндукованої гіпотензії при гнійно-септичних ускладненнях». У даному розділі автор дослідив вплив дії збільшення об'єму позаклітинного простору розчином Рінгера або реосорбілакту на функції нирок у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді та пацієнтів із сепсис-індукованою дофамінзалежною гіпотензією.

Збільшення об'єму позаклітинного простору розчином Рінгера або реосорбілакту при дофамінзалежній компенсованій сепсис-індукованій гіпотензії активує екскрецію калію нирками, при цьому активність реосорбілакту перевищує розчин Рінгера за показниками: кліренсу – на 54%, екскреції калію – на 55%, екскретованої фракції калію – 2%, інтенсивності екскреції калію приведеної до стандартизованої швидкості клубочкової фільтрації на 7% ($P < 0,05$).

Четвертий розділ «Вплив збільшення об'єму позаклітинного простору на токсиновидільну функцію нирок у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді та із дофамінзалежною компенсованою сепсисіндукованою гіпотензією при гнійно-септичних ускладненнях». У даному розділі досліджений вплив розчину Рінгера та реосорбілакту на детоксикаційну функцію нирок у хворих з ССЗВ та ДЗКСІГ. Методом об'єктивізації ендотоксикозу були вибрані розрахункові модифікації параметрійного тесту, кінетичних параметрів МСМ та за селективними показниками ендотоксикозу.

Збільшення об'єму позаклітинного простору реосорбілактом ініціює очищення плазми (показник кліренсу) від токсичних речовин, що також підтверджується показником екскретованої фракції МСМ.

На підставі отриманих даних у даному фрагменті роботи, слід вважати,

що у пацієнтів із дофамінзалежною компенсованою сепсисіндукованою гіпотензією ЗОПП реосорбілактом призводить до збільшення рівня МСМ в плазмі крові, за рахунок мобілізації останніх з інтерстицію в судинне русло, на відміну від дії ЗОПП розчином Рінгера, де відмічалось зниження вмісту МСМ в плазмі крові.

Щодо активації елімінації МСМ нирками за показником екскреції токсичних речовин, то після ЗОПП реосорбілактом у хворих із дофамінзалежною компенсованою сепсисіндукованою гіпотензією він на 70% ($p < 0,05$) вищий, ніж у тих самих пацієнтів після ЗОПП розчином Рінгера.

Розділ п'ятий «Вплив збільшення об'єму позаклітинного простору на стан центральної та периферичної гемодинаміки у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді та дофамін-залежною компенсованою сепсисіндукованою гіпотензією». Результати дослідження мають практичну орієнтацію з урахуванням патогенетичного спрямування і полягають у вивченні дії збільшення об'єму позаклітинного простору розчином Рінгера або реосорбілакту на волюморегуляторну функцію системи кровообігу, а також показники стану мікроциркуляції у хворих на дофамінзалежну компенсовану сепсисіндуковану гіпотензію в інтервалі гемодинамічного компенсаторного плато. Встановлено, що похідні багатоатомних спиртів, наприклад, реосорбілакт покращує функціональну здатність мікроциркуляторного русла у пацієнтів з дофамінзалежною компенсованою сепсисіндукованою гіпотензією. Ступінь компенсації за узагальненими показниками мікроциркуляції сягає 83% ($p < 0,05$) від рівня показників у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження». підсумовує проведені дослідження. Послідовність викладення матеріалу дозволяє акцентувати увагу на наукових і практичних досягненнях автора.

Висновки, їх 5, аналізують результати проведених досліджень у відповідності до поставлених задач дослідження, викладені конкретно,

обґрунтовано, наведені кількісні показники.

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли деякі зауваження, які не впливають на науковий рівень роботи та, в плані розширення наукової дискусії, – запитання.

Зауваження

1. В роботі зустрічаються описки, некоректні вислови, орфографічні помилки.

2. Розділ 4 перевантажений таблицями, які можна було перенести у додатки, а замість них використати діаграми.

3. У науковій новизні необхідно було стисло відокремити результати, що отримано автором вперше, а не перелічувати отримані результати.

В плані наукової дискусії пропоную дисертанту надати пояснення з деяких **питань**:

1. Які, на Вашу думку, патогенетичні механізми сепсисіндукованої гіпотензії та як патогенетично обґрунтована її дофамінзалежна компенсація?

2. Що обумовлює компенсаторне спрямування дії розчинів інфузійної терапії (розчин Рінгера, реосорбілакт)?

3. Що саме за умов сепсису, обумовлює депресію скоротливої активності міокарду?

4. Як би Ви пояснили більш суттєво зниження вмісту у крові TNF α , IL6, P-SEP та PCT при використанні реосорбілакту?

5. Сформулюйте, будь ласка, конкретніше найбільш вагомні наукові результати Вашої роботи, тобто що уточнює існуючі погляди, а що відкрито вперше?

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Андрушака Андрія Васильовича «Патогенетичне обґрунтування корекції функціонального стану нирок та системи кровообігу

у хворих на тяжкий сепсис компенсований рідинною ресусцитацією та дофамінергічною підтримкою», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 222 «Медицина», 14.03.04 «Патологічна фізіологія» є самостійною завершеною науковою працею, у якій отримані нові науково обґрунтовані результати, які у сукупності вирішують актуальну наукову задачу медицини, зокрема, наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання, яке полягає у патогенетичному обґрунтуванні корекції функціонального стану нирок та системи кровообігу у хворих на тяжкий сепсис, компенсований рідинною ресусцитацією та дофамінергічною підтримкою, що сприяло покращанню результатів лікування. Дисертант має достатню кількість публікацій, які відображають усі положення і рекомендації проведеного дослідження. Дисертаційна робота оформлена у відповідності до вимог, результати досліджень обґрунтовані і їх достовірність не викликає сумнівів. У роботі зустрічаються поодинокі друкарські описки та невдалі стилістичні вислови, які не мають принципового значення, зауваження не зменшують теоретичного та практичного значення роботи, мають рекомендаційний характер і суттєво не впливають на результати досліджень.

ВИСНОВОК

За своєю актуальністю, метою і завданнями дослідження, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів, висновків і практичному значенню дисертація Андрущака Андрія Васильовича на тему «Патогенетичне обґрунтування корекції функціонального стану нирок та системи кровообігу у хворих на тяжкий сепсис компенсований рідинною ресусцитацією та дофамінергічною підтримкою», повністю відповідає п. 10 «Вимоги до рівня наукової кваліфікаційної роботи», «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня філософії» затвердженого Постановою Кабінету міністрів України від 06.03.2019 року № 167 щодо дисертацій на

здобуття наукового ступеня доктора філософії спеціальністю 222 «Медицина», 14.03.04 «Патологічна фізіологія», а її автор, Андрушак Андрій Васильович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:
професор кафедри патофізіології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук

С.В. Зябліцев

