

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Камишного Олександра Михайловича на дисертаційну роботу
Андрущак 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 вибрання теми дисертації

На даний час епідеміологічні дані щодо сепсису, як глобальної проблеми, свідчать, що у світі щорічно фіксують біля 30 мільйонів випадків цієї недуги. Так, за даними Gogoi M. et all. (2016) близько 6 мільйонів людей помирають від тяжкого сепсису. В країнах Євросоюзу від сепсису помирає 135 тисяч, а в США – 230 тис/рік пацієнтів. Необхідно зауважити, що у відділеннях інтенсивної терапії пацієнти з такою патологією складають 2-11%. У постраждалих із політравмою сепсис діагностується у 7,9% пацієнтів. Приблизно в 20-40 % випадків це захворювання ускладнюється септичним шоком. Високий відсоток захворювання припадає на післяопераційні ускладнення.

Сепсис входить до десятка найбільш фінансово витратних захворювань. Витрати на лікування хворих з тяжким сепсисом постійно зростають у світі - \$70-90 тис. (на етапі ВРІТ) + \$100-250 тис. (на етапі реабілітації).

За останні роки вже декілька разів були переглянуті основні визначення терміну сепсис. Були введені такі дефініції сепсису як «синдром системної запальної реакції» та «тяжкий сепсис», що зустріло неоднозначну реакцію у фахівців. Головними критеріями сепсису, що розглядаються в даний час, є наявність вогнища інфекції і поліорганна дисфункція. При цьому основними індукторами розвитку сепсису можуть бути як патоген-асоційовані молекулярні паттерни так і фактори ушкодження, аларміни, які через рецепторні системи вродженого імунітету активують гіперзапальну імунну відповідь і призводять

до «дисфункції органів, що становить загрозу для життя та викликається нерегульованою реакцією організму-господаря на інфекцію».

Поширеність і летальність від сепсису свідчать про невирішеність проблем сепсису на сьогодні. Тема дисертації присвячена питанням 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 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. Таким чином, актуальність теми не викликає сумнівів.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними і галузевими науковими програмами

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 анестезіології та реаніматології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «Клінічне та експериментальне обґрунтування оптимізації методів профілактики та лікування окремих ускладнень в хірургічній практиці та інтенсивній терапії».

Наукова новизна досліджень та одержаних результатів

Уперше досліджено функціональний стан нирок та системи кровообігу за умови рідинної ресусцитації та дофамінергічної підтримки у пацієнтів із синдромом системно-запальної відповіді (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.

Застосована методологія дослідження надала можливість отримати нові дані, що суттєво доповнюють погляди на перебіг сепсису. Зокрема, у хворих з дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією (ДЗКСІГ) зареєстрований ефект пригнічення волюморегуляторної функції нирок. В основі цих порушень є більш низька величина показника фільтраційної фракції. Також у цих пацієнтів реєструється зменшення очищення крові від токсичних речовин за ознаками реакції одноклітинних рецепторних систем, а токсемія при активації роботи діючих нефронів має продуктивно-ретенційний генез.

В процесі дослідження виявлено, що перебіг сепсису характеризується депресією скоротливої активності міокарду та, за умови компенсованої дофамін-залежної сепсис-індукованої гіпотензії, зменшенням резервного потенціалу механізмів, що забезпечують сталість кровообігу.

Досліджено, що 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 сепсис-індукованою гіпотензією. Ступінь компенсації за узагальненими показниками мікроциркуляції досягає 83% ($p < 0,05$) від рівня показників у пацієнтів із ССЗВ.

Теоретичне значення результатів дослідження

Результати роботи дали можливість розширити теоретичні уявлення про окремі патогенетичні ланки, що суттєво доповнюють погляди на перебіг сепсису. Зокрема, у хворих з дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією (ДЗКСІГ) зареєстрований ефект пригнічення волюморегуляторної функції нирок. В основі цих порушень є більш низька величина показника фільтраційної фракції. Також у цих пацієнтів реєструється зменшення очищення крові від токсичних речовин за ознаками реакції одноклітинних рецепторних систем, а токсемія при активації роботи діючих нефронів має продуктивно-ретенційний генез.

Практичне значення отриманих результатів

Результати роботи мають суттєве практичне значення при веденні пацієнтів із сепсисом, різними гнійно-септичними ускладненнями та тяжким сепсисом. Зокрема дозволяють покращити результати лікування. При складанні інфузійної терапії пропонується 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 дофамін-залежною компенсацією сепсис-індукованої гіпотензії при гнійно-септичних ускладненнях. Проведені дослідження доводять, що необхідно вводити групу багатоатомних спиртів у склад базової терапії сепсису. Крім того рекомендується проводити моніторинг за корегованою тиском ЧСС та станом мікроциркуляторного русла сублінгвальної ділянки. Автор рекомендує використовувати шкалу клітинно-гуморального індексу інтоксикації (КГІ) для моніторингу ендогенної інтоксикації (патент (UA) - №112508) та кліренсових характеристик МСМ (патент (UA) - № 97059).

Ступінь обґрунтованості і вірогідності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Результати дослідження ґрунтуються на достатній доказовій базі. Зокрема автором проведені дослідження функціонального стану нирок та системи кровообігу у хворих на сепсис (тяжкий) 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 спостерігалася хірургічна патологія: поширений гнійний перитоніт (як наслідок перфоративної виразки шлунку або дванадцятипалої кишки, деструктивного апендициту, деструктивного холециститу, закритої травми органів черевної порожнини) – 31, деструктивний панкреатит – 19, пельвіоперитоніт – 6, субфасціальні флегмони – 2.

Основні наукові положення та висновки в роботі супроводжуються статистично достовірними результатами досліджень і ґрунтуються адекватних результатах 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 » класичні методи варіаційної статистики з використанням середніх величин та оцінкою їх вірогідності. Отримані результати досліджень, їх аналіз та сформульовані наукові положення є достовірні, чітко сформульовані і цілком аргументовані. Висновки в роботі обґрунтовані, логічно витікають з отриманих результатів дослідження, достовірність яких не викликає сумнівів.

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.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Матеріали дисертації в достатньому об'ємі викладені в 71 наукових праць, 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). За результатами досліджень отримано 4 деклараційні патенти України на корисну модель, 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я та 4 посвідчення про раціоналізаторські пропозиції.

Оцінка змісту дисертації та її висновків

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 повністю розкривають суть проблеми. Проведений аналіз даних вітчизняних і закордонних літературних джерел щодо формування органної дисфункції при сепсисі. Характеризуються принципові положення інтенсивної терапії сепсису. Розділ написано чітко і логічно, гарною літературною мовою, а селекція першоджерел та їх аналіз свідчить про наукову ерудицію та зрілість автора.

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 дофамін-залежною компенсацією сепсис-індукованої 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 дофамін-залежною гіпотензією. Продемонстровано, що 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% ($P < 0,05$). Закінчується розділ стислим узагальненням у формі висновків.

Четвертий розділ «Вплив збільшення об'єму позаклітинного простору на токсिनovidільну функцію нирок у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді та із дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою 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 параметричного тесту, кінетичних параметрів МСМ та за селективними показниками ендотоксикозу. Продемонстровано, що збільшення об'єму позаклітинного простору (ЗОП) 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 рахувати, що у пацієнтів із дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою 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 падіння рівня МСМ в плазмі крові.

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 сепсис-індукованою гіпотензією». Результати дослідження мають практичну орієнтацію та значення 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 дофамін-залежну компенсовану сепсис-індуковану гіпотензію в інтервалі гемодинамічного компенсаторного плато. Встановлено, що похідні багатоатомних спиртів, наприклад, реосорбілакт покращує функціональну здатність мікроциркуляторного русла у пацієнтів з дофамін-залежною компенсованою сепсис-індукованою гіпотензією. Ступінь компенсації за узагальненими показниками мікроциркуляції досягає 83 % ($P < 0,05$) від рівня показників у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді.

Сьомий розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», підсумовує проведені дослідження. Послідовність викладення матеріалу дозволяє акцентувати увагу на наукових і практичних досягненнях автора. Розділ містить стислий виклад основних положень дисертації, із ґрунтовним порівнянням отриманого власного фактичного матеріалу з результатами інших досліджень, є доволі змістовним, достатньо конкретним. Слід особливо підкреслити комплексний підхід до вивчення наукового завдання.

Висновки, їх 5, аналізують результати проведених досліджень у відповідності до поставлених задач дослідження, викладені конкретно, обґрунтовано, наведені кількісні показники.

Під час аналізу змісту роботи та вивчення матеріалів дисертації у порядку наукової дискусії виникли наступні зауваження:

1. Огляд літератури викладений на 27 сторінках, дещо обтяжений загальними питаннями, на мою думку його доцільно було б зменшити до 15-17 сторінок.

2. Для кращого сприйняття підрозділ «Дизайн дослідження» другого розділу можна було описати за методами дослідження окремо, а саме: імунологічні дослідження, мікробіологічні дослідження, тощо.

При знайомстві з рукописом, у порядку наукової дискусії до автора виникли наступні запитання:

1. Як Ви вважаєте, який механізм зниження рівня прозапальних цитокінів TNF α і IL6 у пацієнтів із сепсисом після збільшення об'єму позаклітинного простору реосорбілактом?

2. В чому ключові відмінності ефектів реосорбілакту і розчину Рінгера на показники інтенсивності екскреції токсичних речовин нирками?

3. Які ключові механізми встановленої Вами здатності реосорбілакта покращувати функціональну здатність мікроциркуляторного русла у пацієнтів з сепсис-індукованою гіпотензією?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати дисертаційної роботи відкривають нові перспективи в плані покращення лікування сепсису шляхом включення в план лікування групи багатоатомних спиртів. Теоретичні та практичні здобутки здобувача необхідно продовжити представляти в науковій літературі, використовуючи різні форми.

Відповідність дисертації вимогам п. 13 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015)

Дисертаційна робота Андрущак 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 сепсис (тяжкий) компенсований рідинною ресусцитацією та дофамінергічною підтримкою, що сприяє покращанню результатів лікування. Отримані в дисертації результати відповідають паспорту спеціальності 14.03.04 «Патологічна фізіологія»

Висновок.

За науковою новизною, актуальністю, теоретичною і практичною цінністю дисертація Андрущак Андрія Васильовича «Патогенетичне обґрунтування корекції функціонального стану нирок та системи кровообігу у хворих на тяжкий сепсис компенсований рідинною ресусцитацією та дофамінергічною підтримкою» за спеціальністю 14.03.04 «Патологічна фізіологія» 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, Андрущак Андрій Васильович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:
професор кафедри мікробіології,
вірусології та імунології
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського,
доктор медичних наук

" 11 " січня 2021.

О.М. Камишний

Особистий підпис

завіряю
підступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

