

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации, д.м.н.

А.С. Благонравова

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Ладик Ульяны Александровны «Клинико-диагностическая и прогностическая значимость контроля внутрибрюшного давления у кардиохирургических больных», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Ладик У.А. посвящена исследованию проблемы внутрибрюшной гипертензии у кардиохирургических больных, ее влиянию на течение послеоперационного периода и на исход оперативного лечения. Успехи кардиологии, кардиохирургии, анестезиологии и реаниматологии в последнее время значительно расширили спектр и сложность оперативных вмешательств, выполняемых пациентам с сердечно-сосудистой патологией (Бунатян А.А., Мизиков В.М., 2011). Тем не менее, любое оперативное вмешательство на открытом сердце всегда сопряжено с риском развития осложнений. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при подобных операциях не являются ведущими среди списка вероятных осложнений, но всегда ассоциируются с высокой степенью вероятности развития полиорганной недостаточности (Плотников Г.П. и соавт., 2014).

Повышение внутрибрюшного давления (ВБД) регистрируется у 31-46% кардиохирургических пациентов в период пребывания в отделении реанимации (Kirkpatrick A.W. et al., 2013). По мнению ряда исследователей, внутрибрюшная гипертензия является независимым предиктором смертности для пациентов отделений интенсивной терапии (Malbrain M.L. et al., 2014; Kolloas S. et al., 2015). Патогенез повреждения желудочно-кишечного тракта во время оперативных вмешательств с использованием искусственного кровообращения сложен и мультифакториален, главным фактором является ухудшение органной перфузии, недостаточная доставка кислорода и энергетический дефицит.

Согласно современным данным, только своевременное выявление ВБГ может служить залогом успешной и своевременной терапии, предотвратить

неблагоприятное развитие заболевания (Cheatham M.L. et al., 2011; Cheng J. et al., 2013). Кроме этого, в настоящее время практически нет отечественных исследований, посвященных изучению данной проблемы, факторов риска возникновения внутрибрюшной гипертензии, своевременной диагностике ВБГ, а также выбору лечебной тактики.

Все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности выбранной соискателем темы для диссертационного исследования.

Новизна исследования, полученных результатов и выводов

Впервые в отечественной практике, соискателем проведено комплексное экспериментально-клиническое исследование значимости проблемы внутрибрюшной гипертензии у кардиохирургических больных, в частности изучена динамика внутрибрюшного давления и обоснована необходимость его контроля для оптимизации послеоперационной интенсивной терапии.

Автором впервые в экспериментальном исследовании продемонстрирована почасовая динамика морфо-функционального повреждения органов желудочно-кишечного тракта и почек при внутрибрюшной гипертензии.

Соискателем предложен новый оригинальный способ прогнозирования риска развития внутрибрюшной гипертензии у кардиохирургических пациентов, на который получен патент РФ № 2680006.

Диссертантом впервые доказана эффективность ранней профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта с целью снижения частоты развития кишечной и почечной недостаточности, длительности пребывания пациентов в отделении реанимации.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Теоретическая значимость диссертации заключается в обосновании углубленного изучения проблемы внутрибрюшной гипертензии в кардиохирургии взрослых пациентов.

Практическая значимость диссертационного исследования У.А. Ладик состоит в разработке методики функциональной пробы с нагрузкой у кардиохирургических пациентов для прогнозирования исхода операции, которая позволяет выявить высокий риск развития внутрибрюшной гипертензии, что определяет необходимость раннего начала направленной терапии.

Практически важной является разработанная автором тактика распределения кардиохирургических пациентов с внутрибрюшной гипертензией на группы риска и предложенные лечебные алгоритмы ведения данных больных в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Рекомендации по использованию результатов исследования в науке и практике (учебном процессе)

Результаты диссертационной работы активно применяются в клинической практике отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ

кардиологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Полученные результаты исследования могут быть широко использованы в анестезиологии и реаниматологии в условиях кардиохирургических отделений и центров. Необходима целесообразность их дальнейшего исследования у пациентов высокого риска.

Необходимо активное использование полученных результатов в учебном процессе высших учебных медицинских заведений, осуществляющих последиplomную подготовку врачей специалистов по циклам профессиональной переподготовки и повышения квалификации по дисциплине «Анестезиология и реаниматология».

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность результатов в данной диссертационной работе определяется в первую очередь большим количеством клинического материала, а именно результатами обследования и лечения 191 кардиохирургического пациента в раннем послеоперационном периоде. Комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки данных, рекомендуемых как в отечественной, так и зарубежной литературе, свидетельствует о высокой достоверности представленных в работе результатов и предложенных на их основе выводов и практических рекомендаций.

Оценка структуры, содержания и соответствия требованиям, предъявляемым к диссертациям

Диссертация написана в традиционной форме и состоит из введения, трех глав (обзора литературы, материала и методов исследования, результатов проведенного исследования с обсуждением полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа изложена на 108 страницах машинописного текста, содержит таблицы, рисунки, диаграммы и фотографии. Список литературы включает 171 источник, из которых 46 отечественных, 125 зарубежных авторов. Тема диссертации соответствует научной специальности 14.01.20 - анестезиология и реаниматология.

Во введении автор аргументировано обосновывает актуальность проводимого научного исследования, объективно представляя степень разработанности данной темы. Цель исследования и поставленные пять задач исследования сформулированы четко и конкретно.

Обзор литературы подготовлен с использованием последних данных, полученных из современных литературных источников. Подробно анализируются работы, касающиеся современных представлений о внутрибрюшном давлении и внутрибрюшной гипертензии, классификации и патофизиологии внутрибрюшной гипертензии, влияния внутрибрюшной гипертензии на функцию дыхательной системы, кровообращения, почек и желудочно-кишечного тракта. Особое внимание автор уделяет вопросам

значимости измерения внутрибрюшного давления в клинике, в частности, у кардиохирургических больных. Соискатель подробно анализирует имеющиеся данные о факторах риска и причинах возникновения внутрибрюшной гипертензии, лечебных мероприятиях при внутрибрюшной гипертензии, особое внимание, уделяя респираторной поддержке. На основании глубокого анализа литературных данных соискатель совершенно справедливо формулирует вопросы исследовательского характера, не нашедшие освещения в научной литературе.

Во второй главе дана характеристика материала и методов как экспериментального, так и клинического. Проспективное экспериментальное исследование выполнено на 15 шестимесечных кроликах – самцах массой 3-3,5 кг. Животные были разделены на 2 группы: основная группа – моделирование внутрибрюшной гипертензии (ВБГ), $n=10$; контрольная группа, $n=5$. Все болезненные процедуры и выведение животных из эксперимента осуществляли на наркотизированных животных согласно приказу Минздрава №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» от 1 апреля 2016, принципам надлежащей лабораторной практики ГОСТ 33044-2014 и руководству Janet C. Garber, Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition National Research Council, 2011.

Основная фаза эксперимента включала наружную компрессию брюшной полости манжетой до создания внутрибрюшного давления (ВБД) 10 мм рт. ст. в течение 4 ч на фоне проводимой ИВЛ. В ходе эксперимента оценивали изменения пикового давления вдоха и среднее артериальное давление (АД ср.), исследовали концентрацию глюкозы, лактата, клинические показатели: диурез (мл/кг/ч), дефекацию (г/ч), перистальтику кишечника, проводили морфологическое исследование (легких, печени, почек и двенадцати-перстной кишки).

Основу клинического исследования составили результаты обследования и лечения 191 кардиохирургического пациента в раннем послеоперационном периоде, в том числе 84 пациента с ишемической болезнью сердца, 56 пациентов с приобретенными пороками сердца и 51 пациент с сочетанной патологией (ИБС+ППС). Всем больным выполнены операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) в плановом порядке. Основным этап клинического исследования выполнен на группе в 82 пациента, которые были рандомизированы на 2 группы. В контрольной группе ($n=41$) проводили ежедневное измерение ВБД и направленную терапию по факту развития ВБГ. В основной группе ($n=41$) первым этапом проводили нагрузочную пробу, по результатам которой больные были разделены на две подгруппы: подгруппа 1 (положительный результат, $n=20$), подгруппа 2 (отрицательный результат, $n=21$). В дальнейшем пациенты подгруппы 1 получали раннюю направленную терапию, подгруппы 2 – проводилось ежедневное измерение ВБД, и направленную терапию по факту развития ВБГ. Заключительным этапом был выполнен сравнительный анализ результатов лечения.

Нагрузочную пробу (патент РФ №2680006 «Способ прогнозирования риска развития внутрибрюшной гипертензии у кардиохирургических

пациентов») выполняли через 4 ч после операции пациентам основной группы. В течение пробы регистрировали прямое артериальное давление (АД), центральное венозное давление (ЦВД), ВБД, давление в дыхательных путях (ПДКВ, РІР). При положительном результате пробы у пациентов основной группы (увеличение ВБД на 4 и более мм рт. ст. и/или более 12 мм рт. ст. (I степень ВБГ) пациентов относили к подгруппе 1 (n=20). При отрицательном результате пациентов относили к подгруппе 2 (n=21).

В данном разделе диссертантом также представлены: встречаемость факторов риска внутрибрюшной гипертензии, методика анестезии, искусственного кровообращения и кардиоплегической защиты миокарда. Для оценки течения послеоперационного периода автором анализировались ежедневное измерение ВБД для выявления кишечной недостаточности и острого почечного повреждения (ОПП); клинически, инструментально и лабораторными методами оценивали функцию ЖКТ и почек. С помощью УЗИ по стандартной методике оценивали состояние органов брюшной полости, определяли наличие свободной жидкости, осматривали забрюшинное пространство.

В основной группе исследовали кишечную фракцию белка, связывающего жирные кислоты (i-FABP) и мочевого липокаина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (uNGAL) иммуноферментным методом.

Оценивали исходы лечения на основании длительности проведения ИВЛ, продолжительности пребывания в отделении реанимации, кумулятивной дозы инотропных и вазопрессорных средств (VIS), частоты встречаемости кишечной недостаточности и ОПП, потребности в заместительной почечной терапии (ЗПТ), летальных исходов.

Использованные методы современны, информативны и позволяют получить объективную информацию о состоянии пациентов.

Третья глава посвящена описанию и обсуждению полученных результатов как экспериментальных, так и клинических исследований.

Полученные соискателем данные эксперимента свидетельствуют, что нарушение как функции, так и структуры кишечника и почек у кроликов развиваются очень быстро, в течение первых часов ВБГ, что согласуется с данными ранее проведенных исследований. Согласно полученным автором экспериментальным данным, внутрибрюшная гипертензия 10 мм рт. ст. в первые часы - приводила к функциональным нарушениям, а через 4 ч воздействия - морфологическим изменениям в кишечнике и почках подопытных животных. На основании проведенных экспериментов, диссертантом делается совершенно справедливое заключение о неблагоприятном воздействии внутрибрюшной гипертензии на функционально-морфологическое состояние внутренних органов. Полученные положительные результаты экспериментального исследования позволили соискателю приступить к клиническому этапу.

Клинические исследования выявили, что у кардиохирургических пациентов внутрибрюшная гипертензия встречается в 27,0% случаев: при этом после аорто-коронарного шунтирования - в 19,5%, после коррекции приобретенных пороков сердца - в 34,5% и после сочетанных операций - в

46,0%. Диссертантом убедительно показано влияние длительности искусственного кровообращения на частоту развития интраабдоминальных осложнений; так при длительности искусственного кровообращения более 120 мин их частота составляла 56,0%, при длительности ИК менее 120 мин – 29,0% ($p=0,0008$).

Проведение, предложенной автором, нагрузочной пробы в послеоперационном периоде позволило с высокой вероятностью прогнозировать развитие внутрибрюшной гипертензии. Проба обладала чувствительностью 55,0%, и высокой специфичностью (86,0%). Соискатель совершенно справедливо рекомендует проведение данной нагрузочной пробы в дополнение к рекомендованным факторам риска внутрибрюшной гипертензии, что, по его мнению, позволяет индивидуализировать лечебную тактику и осуществлять прогнозирование риска внутрибрюшной гипертензии.

Далее автор убедительно показывает эффективность комплекса мероприятий по интенсивной терапии (лечение кишечной недостаточности и острого почечного повреждения, подбор режимов ИВЛ с учетом величины внутрибрюшного давления, выбор оптимального положения пациента в постели, поддержание отрицательного жидкостного баланса, выбор венозного доступа для гемодиализа с учетом величины внутрибрюшного давления, проведение перитонеального диализа с адекватным объемом растворов) для профилактики и лечения осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и почек у больных с высоким риском внутрибрюшной гипертензии.

Предложенная автором комплексная терапия позволила значительно снизить число послеоперационных осложнений: длительность искусственной вентиляции легких ($p=0,004$), частоту развития кишечной ($p=0,007$) и почечной ($p=0,045$) недостаточности, длительность пребывания пациентов в отделении реанимации ($p=0,026$), частоту развития внутрибрюшной гипертензии на 27,0% ($p=0,013$) по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную терапию.

Диссертантом показана прогностическая значимость определения после операции в моче кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, и мочевого липокаина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов. Согласно полученным соискателем данным, высокие значения в моче кишечной фракции белка, связывающей жирные кислоты и мочевого липокаина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (более 2000 пг/мл) могут являться дополнительным предиктором развития осложнений у кардиохирургических пациентов.

В то же время, отсутствие в главе краткого заключения (резюме) после каждого подпункта затрудняет общее восприятие изложенного материала. Кроме этого, в данной главе полностью отсутствует раздел обсуждения полученных результатов. Обсуждение, как таковое, проводится, но оно «распылено» по ходу изложения результатов исследования.

В заключении автор подводит итоги выполненных экспериментальных и клинических исследований. Имеется много повторов

текста, которые приводились автором ранее в соответствующих главах диссертации. Однако, основная цель работы – оценка повреждающего воздействия внутрибрюшной гипертензии на органы брюшной полости при моделировании внутрибрюшной гипертензии в эксперименте и разработка методики прогнозирования внутрибрюшной гипертензии с обоснованием лечебно-диагностической и прогностической значимости контроля внутрибрюшного давления у кардиохирургических пациентов, была достигнута и убедительно доказана.

Выводы диссертационной работы вытекают из поставленных задач и полностью соответствуют поставленным результатам. Практические рекомендации логично вытекают из содержания работы и предлагают конкретные пути реализации в практическом здравоохранении.

Автореферат достаточно полно отражает основные положения работы. По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, из них научных статей в журналах, рекомендованных ВАК – 2, тезисов – 2. Все научные публикации соответствуют теме диссертации и отражают ее основные выводы.

Тема и содержание диссертации соответствует паспорту специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Замечания к работе

При изучении работы отмечены следующие замечания, носящие не критичный характер, для обсуждения в ходе публичной защиты:

1. В работе имеются отдельные опечатки и стилистические ошибки.
2. В третьей главе нет краткого заключения (резюме) после каждого подпункта, что затрудняет общее восприятие изложенного материала. Кроме этого, полностью отсутствует раздел обсуждения полученных результатов. Обсуждение, как таковое, проводится, но оно «распылено» по ходу изложения результатов исследования.
3. В разделе заключение имеется много повторов текста, не определены перспективы развития исследуемой проблемы.

Вопросы к диссертационному исследованию

В ходе всестороннего ознакомления с представленной диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Как, по Вашему мнению, внутрибрюшная гипертензия является первичным осложнением операций с искусственным кровообращением или развивается вторично, вследствие уже развившихся осложнений (ОССН, ОДН, кровотечения, и др.)?
2. С какими сложностями Вы встретились при проведении Вашей оригинальной методики проведения функциональной пробы при внутрибрюшной гипертензии (отношение персонала отделения реанимации и интенсивной терапии, как часто отказывались пациенты и т.д.)?

Заключение

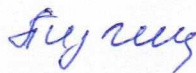
Диссертация Ладик Ульяны Александровны «Клинико-диагностическая и прогностическая значимость контроля внутрибрюшного давления у кардиохирургических больных», представленная к защите на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 — анестезиология и реаниматология, является законченной квалификационной научно - исследовательской работой, с обоснованием новизны научных положений, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задачи, имеющей значение для развития анестезиологии и реаниматологии. Таким образом, поставленная перед автором научная задача, решена полностью.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности. 14.01.20 — анестезиология и реаниматология.

Отзыв обсужден и одобрен на кафедральном заседании кафедры анестезиологии, реанимации и неотложной медицинской помощи федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол заседания №5 от 9 декабря 2019 г.

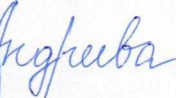
Профессор кафедры анестезиологии, реанимации
и неотложной медицинской помощи
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
доктор медицинских наук (по специальностям
14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия;
14.01.20 - анестезиология и реаниматология)
профессор



Владимир Викторович Пичугин

Подпись доктора медицинских наук, профессора Пичугина В.В. заверяю:

Учёный секретарь
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
доктор биологических наук

Наталья Николаевна Андреева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Минина и Пожарского пл., 10/1, г. Нижний Новгород, 603950, БОКС-470
тел.: (831) 422-12-50; факс: (831) 439-01-84
<http://pimunn.ru/>
e-mail: rector@pimunn.ru

В диссертационный совет Д 208.063.01
при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
(630055, Новосибирск, 55, ул. Речкуновская, 15), в аттестационное дело
Ладик Ульяны Александровны

Сведения о ведущей организации

Полное и сокращенное наименование ведущей организации	Полное наименование: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Сокращенное наименование: ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Место нахождения	Минина и Пожарского пл., 10/1, г. Нижний Новгород, 603950, БОКС-470
Фамилия, Имя, Отчество Ученая степень, звание руководителя ведущей организации	Карякин Николай Николаевич доктор медицинских наук, доцент
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций)	1. Защита сердца и легких при анестезиолого-перфузионном обеспечении операций на клапанах сердца/ Пичугин В.В., Мельников Н.Ю., Сандалкин Е.В., Медведев А.П., Гамзаев А.Б., и др. //Клиническая физиология кровообращения – 2014. - №4. – С. 50-59. 2. Комбинированные технологии органопротекции при обеспечении кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением/ В.В. Пичугин, Н.Ю. Мельников, Е.В. Сандалкин, В.М. Бобер, М.В. Бодашков//«Медицинский альманах». – 2015.- №3.- С.102-108. 3. Оптимизация послеоперационной медикаментозной терапии инфекционного эндокардита у пациентов с врожденными клапанными пороками сердца/ Чистяков И.С., Медведев А.П., Пичугин В.В.// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.- 2016.-№3.- С.51-55. 4. Эффективность методов защиты легких у пациентов с высокой легочной гипертензией при коррекции клапанных пороков сердца/ Пичугин В.В., Бобер В.В., Домнин С.Е., Никольский В.О., Богуш А.В., Чигинев В.А.//

	Медицинский альманах.-2017.-№3 (48).- С.130-136. 5. Ингаляционный оксид азота в профилактике ишемических и реперфузионных повреждений сердца при операциях с искусственным кровообращением / Пичугин В.В., Сейфетдинов И.Р., Медведев А.П., Домнин С.Е.//Медицинский альманах.-2019.-№1.- С.81-87.
Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв	Профессор кафедры анестезиологии, реанимации и неотложной медицинской помощи ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор В.В.Пичугин
Адрес ведущей организации	
Индекс	603950
Город	г. Нижний Новгород
Улица	пл. Минина и Пожарского
Дом	д.10/1
Телефон	+7-831-422-12-50
e-mail	rector@pimunn.ru
Web - сайт	https://pimunn.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель, ее научный руководитель не являются ее сотрудниками, не имеют с ведущей организацией НИР, в т.ч. – не имеют научных работ по теме своей диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
д.м.н.



А.С. Благонравова

« 9 » декабря 2019 г.