

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, завдующего НИЛ Нейропротекции и нейрометаболических нарушений Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А. Л. Поленова, филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кондратьева Анатолия Николаевича на диссертацию Лоладзе Александре Тариеловича «Особенности клинического течения и интенсивной терапии острого отравления метадоном», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.4. Токсикология и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Актуальность темы диссертационного исследования.

Диссертационная работа Лоладзе Александре Тариеловича посвящена актуальной задаче в области клинической токсикологии и анестезиологии и реаниматологии – исследованию особенностей клинического течения, метаболических расстройств и, на основе изученных патогенетических звеньев, повышению эффективности интенсивной терапии острого тяжелого отравления метадоном. В настоящее время острые отравления метадоном занимают ведущее положение в структуре острых отравлений химической этиологии у больных реанимационного профиля. Это обусловлено механизмами действия метадона, что приводит к быстрому формированию критического состояния и жизнеопасных осложнений со стороны ЦНС, системы дыхания, сердечно-сосудистой системы, тяжелым поражениям мочевыделительной системы. Именно эти факторы обуславливают высокую степень инвалидизации и высокую летальность при остром отравлении метадоном. Клиническая картина отравлений метадоном обусловлена сочетанием специфических и неспецифических механизмов поражений, в наиболее тяжелых случаях сопровождающихся грубыми метаболическими расстройствами, связанными с перенесенной и переживаемой гипоксии и ее последствиями. Ввиду вышесказанного, существует определенная необходимость максимально быстрой и эффективной коррекции нарушений систем жизнеобеспечения у

больных с острыми отравлениями метадоном. Еще одним фактором, определяющим актуальность выбранной темы, является необходимость совершенствования интенсивной терапии у данной категории больных путем снижения глубины метаболических расстройств, как ведущего фактора формирования критического состояния, прогрессирование которых являются основными причинами развития неблагоприятных исходов острых отравлений в виде глубокой инвалидизации пациентов и летальных исходов. Таким образом, актуальность темы, выбранной автором, не вызывает сомнений и, в результате, привело к решению важной задачи клинической токсикологии и анестезиологии и реаниматологии в совершенствовании интенсивной терапии у пациентов с острыми тяжелыми отравлениями метадоном.

Обоснованность и достоверность результатов исследований определяется тем, что работа выполнена на основе большого массива клинических данных, результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований и их адекватной выборки результатов. Клинический раздел работы основан на проведении клинического исследования 137 пациентов с острыми тяжелыми отравлениями опиоидными наркотическими веществами, из которых 15 больных с острыми отравлениями диацетилморфином и 122 больных с острыми тяжелыми отравлениями метадоном. Работа построена методически верно, объем исследования достаточен для формулирования статистически обоснованных выводов. Достоверность результатов, которые были получены в исследовании, обеспечивается адекватной поставленной целью и вытекающими из цели задачами, применяемыми методами исследования и статистической обработки. Полученный материал и методы исследования выбраны в соответствии с поставленными задачами. Набор методов, которые использовал автор исследования, соответствует современному методическому уровню клинических исследований, что значительно увеличивает обоснованность и доказанность научных положений, выводов и

практических рекомендаций. 2 Основные положения, вынесенные на защиту, представляются аргументированными. В процессе работы автором проанализировано 121 отечественный и 88 зарубежных источников, отражающих современное состояние проблемы по теме диссертации, что нашло отражение в списке литературы, который включает в себя 209 источников. Практическая значимость диссертационной работы определяется тем, что выводы, сформулированные на основании полученных результатов исследования, могут использоваться в клинической практике токсикологических отделений и отделений анестезиологии и реаниматологии, а также при обучении врачей анестезиологов-реаниматологов и врачей токсикологов. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах из перечня ВАК, 4 статьи в журналах, входящих в библиографическую базу данных Scopus и Pubmed. Следует особо отметить, что результаты настоящей работы были включены в федеральные клинические рекомендации «Острые отравления опиоидными наркотическими веществами», одобренные Научно-практическим Советом Минздрава России – протокол от 03.06.2022 г. №21. Основные положения работы доложены и обсуждены на Всероссийских научно-практических конференциях и съездах. Полученные в ходе исследования материалы внедрены в клиническую практику Центра острых отравлений Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научноисследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе и используются в учебно-педагогическом процессе и научно-исследовательской работе кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины Федерального государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Достоверность полученных результатов основывается на глубоком анализе литературы, использовании достаточного массива клинических, клинколабораторных и клинико-

инструментальных данных, а также на тщательной статистической обработке полученных результатов. Исследование спланировано логично. Выполненные этапы работы и полученные результаты вытекают из поставленных задач. Обоснованность выводов, научных положений и рекомендаций полностью подтверждается полученными результатами исследования. Положения, выносимые на защиту, консолидируют сформулированные автором выводы. Рекомендации применимы в практике токсикологических и реаниматологических исследований.

Научная новизна работы определяется тем, что впервые показаны новые данные об особенностях клинического течения и нарушений кислородтранспортной системы при острых отравлениях диацетилморфином и метадонном. Также автором установлено, что при остром отравлении метадонном имели место более выраженные нарушения кислородтранспортной системы что, в свою очередь, определяло более тяжелое клиническое течение острого отравления метадонном в отличие от острого отравления диацетилморфином. Впервые были представлены данные о негативном влиянии использования налоксона при остром тяжелом отравлении метадонном, что отражалось в развитии и усугублении тяжести состояния больных и более тяжелом клиническом течении. Показано, что использование метаболического антигипоксанта Цитофлавина, наряду с общереаниматологическими мероприятиями с эффективным восстановлением доставки кислорода, позволяет существенно снизить глубину метаболических нарушений и способствует более благоприятному течению острого отравления метадонном.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации определяется тем, что автором выявлены закономерности нарушений кислородтранспортных систем у пациентов с острым отравлением метадонном. Автором установлено, что использование антидотной терапии

налоксином приводила к ухудшению клинического течения острого отравления метадонем. Лоладзе А.Т. разработан метод интенсивной терапии острого отравления метадонем с учетом особенностей формирования неспецифических поражений. В результате проведенной работы доказано, что использование в интенсивной терапии Цитофлавина существенно улучшает клиническое течение острого тяжёлого отравления метадонем. С практической точки зрения, в результате работы определен комплекс необходимых диагностических и лечебных мероприятий у больных с острым тяжелым отравлением метадонем. Полученные данные клинического и лабораторного обследования больных с острыми отравлениями опиоидами используется в практической работе врачей токсикологов, врачей скорой медицинской помощи и врачей анестезиологов-реаниматологов. Результаты исследования используются в учебно-педагогическом процессе и научно-исследовательской работе кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдела клинической токсикологии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

Оценка содержания диссертации.

Структура, содержание и оформление диссертации. Результаты исследования представлены на 136 страницах печатного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 27 таблицами. Список литературы включает 121 отечественных и 88 зарубежных источников.

Во введении введении представлено обоснование актуальности и степень

разработанности темы исследования, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сведения об апробации результатов и внедрении в практику, определены положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, личный вклад автора в проведенное исследование, структура и объем работы.

В первой главе (обзор научной литературы) автором проведен анализ литературных данных о современных представлениях токсического действия диацетилморфина и метадона, механизмах поражения систем жизнеобеспечения и возможности их коррекции. Основываясь на вышеперечисленном, можно сказать, что совершенствование терапии острых отравлений опиоидными наркотическими веществами должно включать в себя методы, направленные на коррекцию метаболических расстройств, связанных с пережитой и переживаемой гипоксией.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» автором представлена методология исследования (одноцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование), в которой объектом данного исследования были 137 пациентов с острым отравлением опиоидным наркотическим средством (15 с острыми отравлениями диацетилморфином и 122 с острыми отравлениями метадон), предметом исследования являлось диагностика и интенсивная терапия пациентов с острым отравлением опиоидными наркотическими средствами. Представлены критерии включения и исключения пациентов из исследования, а также этапы исследования. На первом этапе пациенты с острым отравлением опиоидными наркотическими средствами были распределены по группам в зависимости от токсического агента (диацетилморфин и метадон). На втором этапе проведено распределение пациентов по группам с разными схемами интенсивной терапии (больные, получавшие на догоспитальном этапе налоксон и больные не получавшие на

догоспитальном этапе налоксон). Следующим этапом было исследование эффективности использования цитофлавина на фоне общереаниматологического подхода у больных с острыми тяжелыми отравлениями метадонем.

В третьей главе, посвященной описанию результатов исследования, представлены данные по клинической картине и оценке степени тяжести пациентов с острыми отравлениями опиоидными наркотическими средствами. Установлено, что при остром отравлении метадонем в отличие от острого отравления диацетилморфином отмечается более тяжелое состояние уже с момента поступления, более продолжительный период коматозного состояния и период проведения ИВЛ, развитие синдрома ренаркотизации и более длительный период пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и продолжительности лечения в целом. Также установлено, что при отравлении метадонем отмечали развитие таких жизнеугрожающих осложнений как отекнабухание головного мозга, явления острой недостаточности кровообращения, аспирационный синдром, пневмония, острое повреждение почек вследствие системного рабдомиолиза и/или синдрома позиционного сдавления, а также высокий риск развития «ренаркотизации» при отравлениях метадонем. При выявлении механизмов автором выявлено, что при остром отравлении метадонем были отмечены более выраженные нарушения респираторного, объемного и тканевого компонентов транспорта кислорода, что и определяло более тяжелое состояние больных при поступлении, более тяжелое клиническое течение и большее количество неблагоприятных исходов химической травмы.

В четвертой главе автором был проведен анализ результатов применения антидотной терапии при остром отравлении метадонем. Было установлено, что использование антидотной терапии на догоспитальном этапе у больных с

острым тяжелым отравлением метадонем с тяжелой гипоксией сопровождается риском ухудшения состояния больных. Отмечено более частое развитие осложнений, таких как отек мозга и аспирационный синдром, что привело к развитию пневмонии, увеличению продолжительности комы, продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и увеличению сроков лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Также определена еще одна особенность течения заболевания в виде более частого развития синдрома «ренаркотизации».

В пятой главе было установлено, что использование комплексного подхода в интенсивной терапии, включающего в себя эффективное восстановление доставки кислорода и улучшение процессов утилизации кислорода приводило к улучшению ряда лабораторных показателей и клинического течения заболевания. Использование комплексного подхода отразилось в предотвращении снижения общего белка и эритроцитов в крови, коррекции гиперлактатемии и улучшению оксигенации артериальной крови. Исследование кислородтранспортной функции крови показало, что у пациентов с острым отравлением метадонем и с включением в интенсивную терапию цитофлавина отмечается положительная динамика показателей газообменных функций легких. Также в исследовании отмечено улучшение показателей, отражающих тканевой компонент транспорта кислорода при использовании цитофлавина. Положительные сдвиги в метаболических показателях и в показателях кислородтранспортных систем оказали благоприятное влияние на клиническое течение заболевания, что проявилось в снижении частоты развития осложнений – отека головного мозга и нозокомиальной пневмонии.

В заключении автором проанализированы полученные результаты исследования. Представлено краткое изложение методологии работы исходя из цели и задач исследования. Работа была разделена на несколько этапов. В

результате проведенного исследования на первом этапе автором было установлено, что острое отравление метадонном имеет более тяжелое клиническое течение, в отличие от острого отравления диацетилморфином, и это обусловлено более глубокими метаболическими расстройствами в связи с более тяжелыми гипоксическими поражениями. Далее автор оценивает использование эффективности использования антидотной терапии налоксоном при остром тяжелой отравлении метадонном с гипоксией. Установлено, что использование специфических методов лечения сопряжено с высоким риском ухудшения состояния больных. Далее автором предложено использование комплексного подхода, включающего в себя общерениматологический аспект в виде эффективного восстановления доставки кислорода с последующим улучшением процессов утилизации кислорода. Предложенный автором комплексный подход обеспечил положительные сдвиги в метаболических показателях и в показателях кислородтранспортных систем, что оказало благоприятное влияние на клиническое течение заболевания и проявилось в снижении частоты развития жизнеопасных осложнений в виде отека головного мозга и нозокомиальной пневмонии.

Основные положения работы сформулированы четко, структура работы хорошо продумана. Выводы конкретны и вытекают из сути работы. Оформление диссертации не вызывает нареканий. Работа написана литературным языком, представленные сведения аргументированы, свидетельствуют о хорошей научной подготовке диссертанта.

Диссертация выполнена на высоком методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром использованных современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты, обладающие научной новизной – весьма убедительными, а сформулированные по результатам исследований выводы - аргументированными.

острым тяжелым отравлением метадоном с тяжелой гипоксией сопровождается риском ухудшения состояния больных. Отмечено более частое развитие осложнений, таких как отек мозга и аспирационный синдром, что привело к развитию пневмонии, увеличению продолжительности комы, продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и увеличению сроков лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Также определена еще одна особенность течения заболевания в виде более частого развития синдрома «ренаркотизации».

В пятой главе было установлено, что использование комплексного подхода в интенсивной терапии, включающего в себя эффективное восстановление доставки кислорода и улучшение процессов утилизации кислорода приводило к улучшению ряда лабораторных показателей и клинического течения заболевания. Использование комплексного подхода отразилось в предотвращении снижения общего белка и эритроцитов в крови, коррекции гиперлактатемии и улучшению оксигенации артериальной крови. Исследование кислородтранспортной функции крови показало, что у пациентов с острым отравлением метадоном и с включением в интенсивную терапию цитофлавина отмечается положительная динамика показателей газообменных функций легких. Также в исследовании отмечено улучшение показателей, отражающих тканевой компонент транспорта кислорода при использовании цитофлавина. Положительные сдвиги в метаболических показателях и в показателях кислородтранспортных систем оказали благоприятное влияние на клиническое течение заболевания, что проявилось в снижении частоты развития осложнений – отека головного мозга и нозокомиальной пневмонии.

В заключении автором проанализированы полученные результаты исследования. Представлено краткое изложение методология работы исходя из цели и задач исследования. Работа была разделена на несколько этапов. В

результате проведенного исследования на первом этапе автором было установлено, что острое отравление метадонем имеет более тяжелое клиническое течение, в отличие от острого отравления диацетилморфином, и это обусловлено более глубокими метаболическими расстройствами в связи с более тяжелыми гипоксическими поражениями. Далее автор оценивает использование эффективности использования антидотной терапии налоксоном при остром тяжелой отравлении метадонем с гипоксией. Установлено, что использование специфических методов лечения сопряжено с высоким риском ухудшения состояния больных. Далее автором предложено использование комплексного подхода, включающего в себя общерениматологический аспект в виде эффективного восстановления доставки кислорода с последующим улучшением процессов утилизации кислорода. Предложенный автором комплексный подход обеспечил положительные сдвиги в метаболических показателях и в показателях кислородтранспортных систем, что оказало благоприятное влияние на клиническое течение заболевания и проявилось в снижении частоты развития жизнеопасных осложнений в виде отека головного мозга и нозокомиальной пневмонии.

Основные положения работы сформулированы четко, структура работы хорошо продумана. Выводы конкретны и вытекают из сути работы. Оформление диссертации не вызывает нареканий. Работа написана литературным языком, представленные сведения аргументированы, свидетельствуют о хорошей научной подготовке диссертанта.

Диссертация выполнена на высоком методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром использованных современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты, обладающие научной новизной – весьма убедительными, а сформулированные по результатам исследований выводы - аргументированными.

Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат диссертации Лоладзе А.Т. «Особенности клинического течения и интенсивной терапии острого отравления метадоном» изложен на 24 страницах, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011 и достаточно полно отражает основные положения и результаты диссертационного исследования.

Замечания и вопросы по диссертационной работе:

1. Можно ли объяснить токсические эффекты метадона «дисгармонизацией» опиоидной системы за счет воздействия больших доз препарата на определенные подтипы опиоидных рецепторов.

2. Как объяснить негативное влияние налоксона, который использовался на догоспитальном этапе, на увеличение и/или прогрессирование таких осложнений как отек-набухание головного мозга, аспирационный синдром и отек легких?

Высказанные замечания и вопросы не снижают общей положительной оценки диссертационной работы Лоладзе А.Т.

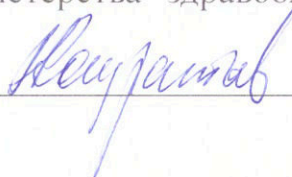
Заключение

Диссертационная работа Лоладзе А.Т. «Особенности клинического течения и интенсивной терапии острого отравления метадоном», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.4. Токсикология и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основе выполненных автором исследований решена актуальная для современной токсикологии и анестезиологии и реаниматологии научная задача – повышение эффективности интенсивной терапии острого тяжелого отравления метадоном.

По актуальности, новизне полученных результатов, объему, методическому и методологическому уровню проведенных исследований, теоретической и научнопрактической значимости диссертационная работа соответствует критериям пункта «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 26.01.2023 г. № 101), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Лоладзе А.Т. достоин присуждения искомой степени по специальностям 3.3.4. Токсикология (медицинские науки) и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Официальный оппонент доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИЛ Нейропротекции и нейрометаболических нарушений Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А. Л. Поленова, филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации)

Кондратьев Анатолий Николаевич



«16» мая 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук Кондратьева А.Н. заверяю
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Недошивин Александр Олегович



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава Российской Федерации

Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, дом 2

Телефон: +7-921-935-08-97 e-mail: lmt1971@yandex.ru

Сайт: www.almazovcentre.ru