

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ярустовского М.Б. на диссертацию Минболатовой Н.М. на тему: «Клиническое значение определения в моче нейтрофильного желатиназа – ассоциированного липокалина у пациентов с острым почечным повреждением», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.20 – «Анестезиология и реаниматология».

Актуальность проблемы.

Острое почечное повреждение (ОПП) встречается у 5-15% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, причем эта патология в 90% случаев является одной из составляющих синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Уровень заболеваемости и смертности для изолированного ОПП варьируется в диапазоне от 1 до 31%, однако в реальных условиях летальность при СПОН достигает 80-90% в зависимости от оснащенности и уровня клиники, а также квалификации врачей. На сегодняшний день существуют определенные трудности в характеристике ОПП в связи с отсутствием общепринятого определения данного заболевания, если ранее термин острый канальцевый некроз или острая почечная недостаточность в основном носили описательный характер и никогда не были основаны на изучении уровней специфических биохимических маркеров, то сегодня в клиническую практику кроме анализа уровня креатинина и объема суточного диуреза все чаще стали применяться новые весьма специфические биомаркеры ОПП, такие как NGAL, интерлейкин 18 и 27, молекула KIM-1 и др. Если сравнить исходы лечения больных с острым коронарным синдромом и пациентов с ОПП за последние 50 лет, то можно отметить, что благодаря внедрению за эти годы ряда специфических высокоинформативных маркеров ишемического повреждения миокарда таких как ЛДГ, КФК, КФК МБ, тропонин Т, тропонин I, летальность у этой тяжелой категории пациентов снизилась более чем вдвое за счет своевременно начатого и адекватного лечения. До недавних пор при диагностике ОПП в арсенале клиницистов была возможность изучать только уровень сывороточного креатинина, что приводило к более позднему началу терапии и значительно худшим ее результатам. Это обусловлено тем, что из-за большого почечного резерва, функция почек может снизиться более чем на 50% прежде чем произойдет повышение сывороточного креатинина. Кроме того, процесс полураспада креатинина занимает довольно длительное время, в связи с чем колебания его уровня может происходить

достаточно медленно. Таким образом, повышение этого «маркера» почечного повреждения становится очевидным только спустя 48 часов после гибели клеток, а это приводит к более позднему началу адекватного лечения, и, следовательно, к значительно худшему прогнозу и результатам терапии.

Все вышеизложенное обуславливает необходимость разработки и внедрения новых высокоинформативных биомаркеров острого почечного повреждения для диагностики патологического процесса на стадии «повреждения», а не гибели клеток.

Внедрение в клиническую практику современных биомаркеров ОПП позволяет стратифицировать риск почечного повреждения, начинать раннюю терапию и вовремя ее корректировать, прогнозировать результаты лечения, предупреждать назначения потенциально опасных лабораторных и инструментальных исследований, а также мониторировать эффективность проводимой терапии.

В связи с этим предоставленная на отзыв диссертационная работа, безусловно, является актуальной и чрезвычайно полезной для клинической практики врачей отделений интенсивной терапии хирургических стационаров. Автор на основании изучения результатов применения относительно нового биомаркера ОПП нейротрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL) в моче у больных после радикальной хирургической коррекции патологии сердца и магистральных сосудов, а также у пациентов после трансплантации почки предлагает алгоритм раннего начала адекватной терапии и оценивает ее эффективность. Трансплантация почки – является лучшей терапией для пациентов с хронической болезнью почек. Однако у ряда больных, в связи с ишемией и реперфузией донорского органа, развитием ряда иммунологических факторов, нефротоксичности некоторых препаратов, развивается отсроченная функция трансплантата (ОФТ), что требует своевременного начала заместительной почечной терапии. Ранние маркеры ОПП (NGAL, IL18, KIM-1) могут позволить прогнозировать развитие ОФТ и обосновать показания к проведению соответствующей терапии. С другой стороны пациенты после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения подвержены развитию в ближайшем послеоперационном периоде синдрома полиорганной недостаточности, где наиболее частой составляющей является ОПП. Изучение информативности ранних биомаркеров этого патологического процесса (например, NGAL в моче) позволяет скорректировать процесс лечения этой категории больных и начать им своевременно заместительную почечную терапию.

Таким образом, актуальность темы, представленной на отзыв диссертационной работы Н.М. Минболатовой не вызывает сомнения и является весьма нужной для современной анестезиологии и реаниматологии.

Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Проведенная работа представляет собой комплексное исследование по изучению возможности использования определения u-NGAL для выявления пациентов с отсроченным восстановлением функции трансплантата после пересадки почки. В диссертационном исследовании впервые в России показано, что высокие значения этого маркера, определяемые в первых порциях мочи реципиентов, свидетельствуют о значимом повреждении почечных канальцев, что в последующем приводит к необходимости своевременного проведения у них заместительной почечной терапии. Невысокие значения данного маркера, которые были выявлены у пациентов после родственной трансплантации и пересадки почки от трупа без значимой ишемии пересаженной почки были получены у пациентов с благоприятным течением посттрансплантационного периода, без отсрочки адекватной функции донорского органа.

Изучение динамики u-NGAL у кардиохирургических больных показало, что данный показатель является высокочувствительным в оценке степени выраженности ОПП и определении его тяжести. В частности, наиболее высокие значения u-NGAL были получены на стадии «недостаточность» по шкале RIFLE, а у больных, имевших ОПП и умерших в процессе лечения, значения u-NGAL были сопоставимы с полученными данными у больных после трансплантации почки от трупа при длительном периоде ишемии органа. На основании полученных результатов автору удалось доказать возможность использования маркера u-NGAL у различных категорий пациентов для обоснованного более раннего начала необходимой заместительной терапии, до развития прогрессирования патологического процесса в почках.

В результате проведенного исследования диссертантом представлены конкретные клинические рекомендации, в которых обоснована необходимость включения u-NGAL в перечень критериев диагностики ОПП и оценки степени его выраженности. В диссертации показано, что ранняя диагностика ОПП и раннее начало заместительной почечной терапии до развития стадии недостаточности позволяет улучшить результаты лечения больных и снизить летальность.

В диссертационной работе поставлены конкретные задачи, использованы современные методы исследования, рекомендуемые для изучения пациентов с ОПП. Используемые методы рандомизации пациентов, а также статистической обработки материала позволяют судить о достоверности полученных автором данных. Методически правильный подход и грамотно выполненный статистический анализ полученного материала позволяют считать обоснованными выводы и практические рекомендации диссертации с позиции доказательной медицины.

Практическое значение исследования.

Несомненной значимостью для практической медицины обладает выработка комплексной методики, оценивающей факторы риска развития ОПП у больных после кардиохирургических операций и пациентов после трансплантации почки с отсроченной функцией донорского органа, позволяющей, при необходимости немедленно начать использование всего арсенала средств интенсивной терапии, включая методы экстракорпоральной гемокоррекции. В работе показана клиническая значимость раннего начала целенаправленного использования методов экстракорпоральной гемокоррекции и ее эффективность. Применение данного алгоритма в комплексном лечении больных со СПОН позволило снизить летальность, времени нахождения больных в реанимационном отделении и стационарного лечения.

Сведения о внедрении в практику полученных результатов и предложения об их дальнейшем использовании.

Основные положения диссертационной работы внедрены в клиническую практику хирургических и реанимационных отделений РНЦХ имени академика Б. В. Петровского. Результаты диссертационной работы могут быть использованы в работе хирургических и реанимационных отделений стационаров, оказывающих специализированную хирургическую помощь больным с заболеваниями сердца и магистральных сосудов, перенесших радикальную хирургическую коррекцию пороков в условиях искусственного кровообращения, а также в отделениях трансплантации почки у пациентов с отсроченной функцией донорского органа.

Оценка содержания диссертации.

Диссертационная работа Н.М. Минболатовой написана в традиционном стиле, хорошим языком и выполнена с соблюдением всех требований к объему исследований, методам анализа и статистической обработки материала.

Работа изложена на 88 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего ссылки на 15 отечественных и 126 иностранных источника. Диссертация иллюстрирована 7 рисунками и 14 таблицами.

Работа основана на анализе результатов достаточного количества наблюдений - 248 пациентов, оперированных в РНЦХ имени академика Б. В. Петровского.

Во введении автором обоснована актуальность, научная новизна, а также практическая значимость работы. Чётко сформулированы цель и задачи исследования. Введение содержит все необходимые по требованиям ВАК РФ пункты для кандидатской диссертационной работы.

Обзор литературы содержит сведения о современном состоянии проблемы диагностики и лечения ОПП у больных после кардиохирургических операций и трансплантации почки. В этой главе автор подробно и детально рассматривает патогенетические механизмы возникновения острого повреждения почек после трансплантации почки, а также после выполнения кардиохирургических операций. Диссертант останавливается на нерешенных проблемах диагностики ОПП, обосновывает актуальность раннего распознавания этого тяжелого осложнения и доказывает актуальность своевременного применения методов экстракорпоральной гемокоррекции. Эта глава читается с интересом и можно со всей определенностью сказать о знании автора всей доступной современной литературы по существу проблемы.

Во второй главе описываются клинический материал, методики исследований, использовавшиеся в работе, и методы экстракорпоральной гемокоррекции. Следует отметить тяжесть состояния пациентов, как группы после кардиохирургических операций, так и группы после трансплантации почки. У большинства больных были выраженные клинико-лабораторные проявления синдрома полиорганной недостаточности. Используемые методы клинико-инструментальной диагностики и лечения ОПП современны и заслуживают доверия. Существенное внимание уделено описанию методов экстракорпоральной гемокоррекции, подробно изложены методика и режимы проведения постоянной вено-венозной гемофильтрации. Объём клинического материала достаточен для решения поставленных в диссертационной работе задач. Автором проведена статистическая обработка данных с использованием современных методов анализа.

В *третьей главе* автором проведен анализ биохимических показателей и динамика u-NGAL у пациентов после трансплантации почки. У больных, которым выполняли трансплантацию от живого родственного донора, в раннем посттрансплантационном периоде показатель u-NGAL не выходил за пределы нормальных значений. В это время мочевины и креатинина крови не имели клинической значимости, поскольку были повышены вследствие имеющейся дооперационной ХБП. У пациентов с трансплантацией почки от трупа высокие значения u-NGAL свидетельствовали об отсроченном восстановлении функции трансплантата и необходимости проведения экстракорпоральной гемокоррекции. Автором сделан вывод о возможности использования u-NGAL для прогнозирования особенностей течения посттрансплантационного периода на ранних сроках после операции.

Четвертая глава посвящена изучению острого почечного повреждения, являющегося компонентом синдрома полиорганной недостаточности у кардиохирургических больных. Исследования проведены в группах с неосложненным послеоперационным периодом и со СПОН, причем последняя была разделена на выживших и умерших пациентов. Автором показано, что длительное ИК, пережатие аорты и большой объем периоперационной кровопотери у кардиохирургических больных определяют риск развития СПОН в раннем послеоперационном периоде, но не влияют на его исход. На фоне развития СПОН средний балл по шкале SOFA в группе умерших был в два раза выше, чем у выживших пациентов. Выраженные нарушения почечной функции при СПОН у кардиохирургических больных являются признаком неблагоприятного прогноза. Значения маркера u-NGAL, являются наиболее значимым показателем тяжести острого почечного повреждения и неблагоприятного исхода лечения у данной категории пациентов. Проведенный анализ динамики u-NGAL показал, что наиболее высокие его значения наблюдались у пациентов на стадии «недостаточность» (по шкале RIFLE), а особенно высокие, сопоставимые с полученными у больных после трансплантации почки от трупа при выраженной ишемии органа, - у больных, умерших на фоне СПОН. Начало экстракорпоральной детоксикации (продленной вено-венозной гемофильтрации) на ранних сроках ОПП сопровождалось снижением показателя летальности по сравнению с отсроченным началом процедуры.

Таким образом, в главах, посвященных результатам собственных исследований, приводится детальное описание полученных результатов и

сравнительный анализ полученных данных в группах исследования. Материал наглядно иллюстрирован таблицами и рисунками.

Заключение содержит основные результаты исследования. На основании ранее полученных данных автором предложен алгоритм диагностики и адекватной терапии больных с синдромом полиорганной недостаточности после кардиохирургических вмешательств, а также пациентов с отсроченной функцией пересаженной почки.

Логическим завершением диссертации стали выводы, которые соответствуют поставленным задачам, полностью отражают содержание работы и подтверждаются результатами исследования

Практические рекомендации обоснованы, подробны и могут быть рекомендованы к использованию в практике хирургических и реанимационных отделений стационаров.

Автореферат достаточно полно раскрывает основное содержание диссертации и научные положения, выносимые автором на защиту, хорошо иллюстрирован таблицами, диаграммами и схемами. Оформление автореферата соответствует требованиям ВАК РФ. По теме диссертации опубликованы 5 печатных работ, из них три в журналах, рецензируемых ВАК.

Принципиальных замечаний к диссертации нет. Работа выполнена на уровне современных методических требований.

Заключение.

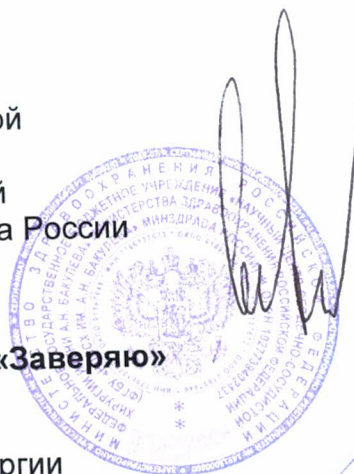
Диссертационная работа Минболатовой Н.М. на тему: «Клиническое значение определения в моче нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина» у пациентов с острым почечным повреждением» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором приведено оригинальное решение актуальной задачи изучения клинической значимости нового диагностического теста в диагностике острого почечного повреждения у реанимационных больных, имеющей важное научно-практическое значение для анестезиологов-реаниматологов, трансплантологов, кардиохирургов и представителей других специальностей.

По актуальности, научной ценности и практической значимости, а также объему материала и проведенного анализа работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой по специальности 14.01.20 - «анестезиология и реаниматология».

Официальный оппонент

Руководитель отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии ФГБУ «Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



Ярустовский М. Б.

Подпись профессора Ярустовского М.Б. «Заверяю»

Ученый секретарь Института кардиохирургии им. В.И.Бураковского НЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, Профессор



И.В.Кокшенев