

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора,
Заслуженного деятеля науки Республики Беларусь
Ивана Ивановича Кануса
на диссертацию Гончарова Вячеслава Викторовича
«Нутритивная поддержка в интенсивной терапии пациентов
с тяжелой черепно-мозговой травмой»,
представленную к защите в совет Д 03.18.08
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.20 – «анестезиология и реаниматология»**

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа Гончарова Вячеслава Викторовича «Нутритивная поддержка в интенсивной терапии пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой», посвящена одной из актуальных проблем современной реаниматологии – повышению эффективности и безопасности интенсивной терапии критических состояний, обусловленных тяжелыми травматическими повреждениями головного мозга у взрослых пациентов. Название диссертации, объект и предмет исследования, совокупность решаемых вопросов, результаты исследований, выводы свидетельствуют о том, что содержание диссертационной работы соответствует заявленной специальности 14.01.20 - «анестезиология и реаниматология» и отрасли «медицинские науки», по которым она представлена к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Актуальность темы диссертации

Актуальность настоящей диссертационной работы не вызывает сомнений. Проблема тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) для здравоохранения Республики Беларусь сохраняет статус одной из наиболее приоритетных ввиду высокого уровня летальности и первичной инвалидизации лиц преимущественно трудоспособного возраста, что наносит значительный социально-экономический ущерб государству.

Несмотря на совершенствование протоколов интенсивной терапии и хирургической тактики при травмах головы, показатели летальности и инвалидизации при данной патологии сохраняются на высоком уровне, что подтверждается исследованием Семенова и соавторов в Республике Беларусь в 2017–2021 гг. количество госпитализаций по поводу ЧМТ снизилось в 2,3 раза, однако наблюдается увеличение госпитальной летальности с 2,28 % до 5,78 %.

В этом контексте диссертационное исследование В. В. Гончарова, посвященное разработке и внедрению в клиническую практику эффективной и безопасной нутритивной поддержки для пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, представляет собой своевременный и научно обоснованный ответ на вызовы современной интенсивной терапии.

Актуальность темы обусловлена следующими фундаментальными факторами: развитие синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма в остром периоде травмы и отсутствие стандартизированных, патогенетически обоснованных протоколов коррекции метаболических нарушений.

Специфическим ответом организма на полученные травмы в первые недели является резкий рост энергопотребления и формирование отрицательного азотистого баланса. Дефицит энергии компенсируется за счет глюконеогенеза, субстратом для которого выступают эндогенные белки, неконтролируемый распад которых ведет к развитию ранней полиорганной недостаточности и иммунодепрессии. Неконтролируемое прогрессирование синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма неизбежно ведет к формированию белково-энергетической недостаточности тяжелой степени и истощению ресурсов организма, усугублению вторичного повреждения головного мозга, тем самым снижая эффективность интенсивной терапии.

Способом контроля синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма является проведение эффективной нутритивной поддержки. Существующие международные рекомендации по нутритивной поддержке носят обобщенный характер и указывают, что традиционные методы контроля эффективности нутритивной поддержки у реанимационных пациентов недостаточно точные, чтобы их рекомендовать к использованию, что подтверждает актуальность исследования Гончарова В.В. направленного на решение практических задач современной реаниматологии.

Соискателем проведена большая работа по определению факторов риска неблагоприятного исхода тяжелой ЧМТ, выявлению оптимальных и безопасных целевых значений белка и энергии при проведении нутритивной поддержки у пациентов с тяжелой ЧМТ, разработан метод оценки эффективности нутритивной поддержки, основанный на мониторинге ультрасонографической толщины квадрицепса. Кроме того, разработанный Гончаровым Вячеславом Викторовичем метод нутритивной поддержки позволил не только снизить летальность в отделении реанимации и интенсивной терапии, но и увеличить долю пациентов с благоприятным функциональным исходом и уменьшить частоту осложнений.

Таким образом, тема диссертационного исследования Гончарова Вячеслава Викторовича «Нутритивная поддержка в интенсивной терапии пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой», является современной и актуальной и соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь (указ Президента Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 годы» от 07.05.2020 г. №156).

Степень новизны результатов и научных положений, выносимых на защиту

В результате проведенных исследований автором диссертационной работы получены новые научные результаты:

- определены предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой ЧМТ: возраст пациента старше 40 лет, суммарный объем гемотрансфузионной терапии - 2300 мл в первые две недели госпитализации, недостаточность белкового компонента нутритивной поддержки (<1,5 г белка/кг/сут при проведении), а также манифестация вторичных инфекционных и системных осложнений (пневмония, ТЭЛА, СПОН, менингит, сепсис);

- доказано, что достижение целевого количества белка при проведении нутритивной поддержки >1,5 г/кг/сут в течение первых 72 часов с момента госпитализации и поддержание данного уровня на протяжении 14 суток достоверно коррелирует с улучшением результатов лечения;

- впервые разработан и внедрен в клиническую практику метод мониторинга нутритивного статуса, основанный на ультрасонографической оценке толщины мышц бедра, что позволило верифицировать динамику мышечного истощения в первые 14 суток пребывания в отделении реанимации;

- впервые установлено, что применении разработанного метода УЗИ мониторинга снижение толщины мышц бедра в динамике на 16% и более от исходного значения следует интерпретировать как объективный критерий неэффективности проводимой нутритивной поддержки, требующий коррекции интенсивной терапии;

- доказана эффективность применения разработанного метода нутритивной поддержки в комплексной интенсивной терапии пациентов с тяжелой ЧМТ, что позволило снизить 30-дневную летальность в ОРИТ на 66% (HR=0,34; 95% ДИ 0,17–0,69; $p = 0,0029$), стационарную летальность с 80,0 %, до 51,5 % ($p=0,0018$), увеличило долю пациентов с благоприятным клиническим исходом (шкала исходов Глазго 4 и 5

баллов) с 14,0 % до 40,9 % ($p = 0,0019$) и уменьшило частоту осложнений с 92,0% до 71,2% ($p = 0,0087$), пневмонии с 84,0% до 57,6%; ($p = 0,0025$), СПОН с 34,0% до 16,7% ($p = 0,0476$).

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена на высоком методологическом уровне. Научные выводы и рекомендации основаны на анализе данных 116 пациентов с тяжелой ЧМТ, пролеченных в отделении реанимации и интенсивной терапии (для пациентов нейрохирургического профиля).

В работе использовались современные инструментальные, биохимические и статистические методы исследования. Объем проведенных исследований достаточен для вывода о статистической значимости выявленных различий. Используемые в работе методы статистического анализа полученных данных позволяют сделать заключение о достоверности и доказанности полученных результатов. Цель исследования сформулирована правильно, поставленные задачи решены полностью. Выводы и практические рекомендации обоснованы и подтверждены полученными результатами исследования.

Научная, практическая и экономическая значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

В ходе проведенного исследования соискателем были идентифицированы ключевые факторы риска неблагоприятного исхода тяжелой ЧМТ, среди которых наиболее статистически значимыми являются возраст пациентов 40 лет и старше, объем гемотрансфузий свыше 2300 мл в первые две недели госпитализации, а также недостаточное поступление белка при проведении нутритивной поддержки в реанимации (менее 1,5 г/кг/сут).

Установлено, что наиболее значимыми факторами, влияющими на исход травмы, явились осложнения: пневмония, ТЭЛА, СПОН, менингит и сепсис. Выявление факторов риска указывает не только на значимость проведения эффективной нутритивной поддержки, но и глубокую патогенетическую связь между проводимой нутритивной поддержкой и исходами травмы.

Соискателем был разработан, научно обоснован и внедрен в клиническую практику метод нутритивной поддержки пациентов с тяжелой ЧМТ, проходящих лечение в отделении реанимации, который базируется на стратегии раннего (не позднее 72 часов от момента поступления в стационар) достижения целевых уровней белкового ($\geq 1,5$ г/кг/сут) и энергетического (≥ 30 ккал/кг/сут) и проведения ее не менее 14 суток интенсивной терапии, что позволило добиться суммарного

профицита за 14 суток по энергии в +104,37 [+42,19; +212,19] ккал/кг и белку в +4,83 [2,53; 7,17] г/кг. Разработанная нутритивная поддержка продемонстрировала свою эффективность и безопасность.

С целью оценки эффективности нутритивной поддержки Гончаров Вячеслав Викторович провел анализ информативности лабораторных показателей, таких как абсолютное число лимфоцитов, концентрация общего белка и альбумина и доказал, что их динамика обусловлена в большей степени патогенезом острого периода травматической болезни, а не изменениями нутритивного статуса пациента в отделении реанимации, вследствие чего данные маркеры должны использоваться лишь в качестве вспомогательного инструмента. Для решения возникшей проблемы объективного мониторинга нутритивного статуса и своевременной диагностики белково-энергетической недостаточности автором разработан и внедрен в клиническую практику метод оценки эффективности нутритивной поддержки с помощью динамического ультрасонографического измерения мышц бедра, разработан критерий неэффективности нутритивной поддержки (потеря мышечной массы более 16%), требующий незамедлительной коррекции интенсивной терапии. На разработку метода был выделен Грант Президента Республики Беларусь в науке, образовании, здравоохранении и культуре на 2024 г. Практическая ценность работы подтверждается утверждением Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению.

Экономическая и социальная значимость разработанного метода заключается в том, что внедрение предложенных методов позволило достичь статистически значимого снижения показателей стационарной летальности и увеличить 30-дневную выживаемость в отделении реанимации на 66%, снизить количество осложнений с 92,0 % до 71,2 %, что способствовало увеличению числа пациентов с благоприятным функциональным исходом (4–5 баллов по шкале исходов Глазго) по окончании стационарного этапа лечения с 14,0 % до 40,9 %.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 17 работ, в том числе 5 статей в научных рецензируемых журналах (из них 4 соответствуют п.19 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий), 11 публикаций в материалах республиканских и международных научных конференций, съездов, Министерством здравоохранения утверждена 1 инструкция по применению.

В публикациях отражены все полученные результаты диссертационного исследования.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Структура, объем, оформление диссертационной работы и автореферата выполнены в соответствии с требованиями инструкции утвержденной постановлением ВАК Республики Беларусь от 28 февраля 2014 г. № 3. (в редакции постановления ВАК Республики Беларусь от 22.08.2022 № 5).

Диссертация представлена на 122 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, списка сокращений и условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения, списка использованных источников (18 страниц), содержащего 183 литературных источника, из которых 69 русскоязычных и 114 англоязычных, 17 публикаций соискателя, 5 приложений (5 страниц). Работа содержит 25 таблиц и 30 рисунков (20 страниц).

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Гончаров Вячеслав Викторович выполнил большой объем научных исследований, обобщил, проанализировал и представил полученные результаты в виде диссертационного исследования. Данные о личном вкладе соискателя при выполнении диссертационного исследования, список научных работ, опубликованных по теме диссертации, апробация результатов исследований на научных конференциях и симпозиумах, уровень профессиональной подготовки, владение современными методами исследования и методами статистической обработки, способность к правильной интерпретации полученных результатов исследования, владение логикой научного поиска, свидетельствуют о том, что он соответствует требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 - «анестезиология и реаниматология» и отрасли «медицинские науки».

Замечания

В диссертационной работе встречаются немногочисленные стилистические неточности и орфографические ошибки.

Вместе с тем, все указанные замечания не носят принципиального характера, они не влияют на основные выводы и положения работы, и не снижают всех достоинств анализируемого диссертационного исследования.

Заключение

Диссертация Гончарова Вячеслава Викторовича «Нутритивная поддержка в интенсивной терапии пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой», является законченной, самостоятельно выполненной

квалификационной научной работой, обеспечивающей решение важной задачи практической анестезиологии и реаниматологии - улучшению результатов комплексной интенсивной терапии пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой путем научного обоснования, разработки и внедрения в клиническую практику эффективной и безопасной нутритивной поддержки. По актуальности, новизне полученных результатов, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, представленная диссертационная работа отвечает требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует п.п. 20-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь от 17 ноября 2004 года № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 № 180).

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 - анестезиология и реаниматология может быть присуждена Гончарову В.В. за:

- выявление количественных и качественных факторов, ухудшающих исход тяжелой черепно-мозговой травмы: суммарный объем гемотрансфузий за первые 14 суток более 2300 мл увеличивает риск в 1,27 раза ($p=0,0389$), возраст пациента ≥ 40 лет в 1,67 раза ($p=0,0014$), количество белка при проведении нутритивной поддержки менее 1,5 г/кг/сут в 1,41 раза ($p=0,0101$). Доказано, что критическое влияние на выживаемость оказывает развитие осложнений увеличивая риск неблагоприятного исхода в 20,03 раза ($p=0,0022$), среди которых наибольший риск представляют пневмония, ТЭЛА, СПОН, менингит и сепсис.

- определение ограничения информативности традиционных лабораторных маркеров (абсолютное количество лимфоцитов, концентрация общего белка и альбумина) в мониторинге метаболического статуса в остром периоде тяжелой ЧМТ, что подтверждается отсутствием их значимой корреляции с составом нутритивной поддержки вплоть до 14-х суток терапии.

- разработку и доказательство высокой диагностической ценности УЗИ мышц передней поверхности бедра при оценке эффективности нутритивной поддержки (критерий неэффективности – прогрессирующая потеря мышечной массы более 16% от исходной толщины).

- разработку и научное обоснование метода оптимизированной нутритивной поддержки, основанной на стратегии раннего (не позднее 72 часов с момента госпитализации) достижение целевых уровней энергетической (≥ 30 ккал/кг/сут) и белковой ($\geq 1,5$ г/кг/сут) ценности.

