

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Афанасьева Василия Владимировича на диссертацию Рахмановой Екатерины Андреевны «Особенности диагностики и терапии острых отравлений психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA*», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.4. Токсикология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Рахмановой Екатерины Андреевны посвящена актуальной задаче – совершенствованию диагностики и лечению острых отравлений наиболее распространенных острых отравлений психоактивными веществами *MDMB-FUBINACA* и α -пирролидинопентиофеноном. Следует отметить, что острые отравления психоактивными веществами в настоящее время занимают ведущее положение в структуре острых отравлений химической этиологии и не имеют тенденцию к снижению. Клиническая картина отравлений психоактивными веществами носит неспецифический характер и представлена нарушениями ЦНС в виде продуктивных и дефицитарных нарушений сознания, в наиболее тяжелых случаях сопровождающихся нарушениями систем жизнеобеспечения со стороны сердечно-сосудистой системы, дыхательной, мочевыделительной. Ввиду вышесказанного, существует определенная сложность в оценке тяжести состояния у больных с острыми отравлениями психодислептиками. Еще одним фактором, определяющим актуальность выбранной темы, является необходимость совершенствования лечения данной категории больных, поскольку отсутствие дифференцированного подхода к терапии острого отравления зачастую является причиной развития

неблагоприятных исходов химической травмы в виде инвалидизации пациента или летального исхода.

Таким образом, актуальность выбранной темы не вызывает сомнений и позволило решить важную задачу клинической токсикологии в совершенствовании методов диагностики и лечения пациентов с острыми отравлениями наиболее распространенными психоактивными веществами.

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 содержит результаты клинического исследования 200 пациентов с острыми отравлениями психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA*.

Работа построена методически правильно, объем исследования достаточен для формулирования статистически обоснованных заключений. Достоверность результатов, полученных в исследовании, обеспечена адекватно поставленными целью и задачами, применяемыми методами исследования и статистической обработки. Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню клинических исследований, что подтверждает степень обоснованности и доказанности научных положений, выводов и предложенных практических рекомендаций.

Основные положения, вынесенные на защиту, представляются аргументированными.

В процессе выполнения исследования автором проанализировано большое число отечественных и зарубежных источников, отражающих современное состояние проблемы по теме диссертации, что нашло отражение в списке литературы. Практическая значимость диссертационной работы определяется тем, что выводы, сформулированные на основании полученных результатов исследования, могут использоваться в клинической практике и при обучении врачей токсикологических центров.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 в рецензируемых журналах из перечня ВАК, 1 патента и методических

рекомендаций «Диагностика и лечение острых отравлений психодислептиками». Основные положения работы обсуждены на Всероссийских научно-практических конференциях и съездах. Полученные в ходе исследования материалы внедрены в клиническую практику Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича» (г. Красноярск) и используются в учебно-педагогическом процессе и научно-исследовательской работе кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф и скорой помощи с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Достоверность полученных результатов основывается на глубоком анализе литературы, использовании достаточного массива клинических, клинико-лабораторных 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 исследований.

Научная новизна работы определяется тем, что впервые показано, что шкала Poisoning Severity Score (PSS) позволяет объективизировать клинические и лабораторные проявления острого отравления психоактивными веществами, а также выделить ведущие синдромы и прогнозировать риск развития осложнений. Автором впервые обосновано назначение этилметилгидроксипиридина сукцината при остром отравлении психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* легкой и средней степени тяжести. В работе впервые использован способ сочетанного применения эффективного подавления психической активности и коррекции метаболических расстройств у пациентов с тяжелыми формами острого отравления

психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA*.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации определяется тем, что при остром отравлении психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* шкала *Poisoning Severity Score (PSS)* по своей эффективности не уступает шкале ком Глазго и шкале *RASS*, и позволяет более оперативно определить тяжесть состояния пациента. Автором доказана клиническая эффективность назначения этилметилгидроксипиридина сукцината при остром отравлении психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA* легкой и средней степени тяжести. В результате проведенного исследования обоснован способ сочетанного применения ингаляционного анестетика севофлурана и корректора метаболических расстройств цитофлавина при тяжелых формах острого отравления психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA*.

Результаты исследования используются в учебно-педагогическом процессе и научно-исследовательской работе кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф и скорой помощи с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации», отдела клинической токсикологии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

Структура, содержание и оформление диссертации. Результаты исследования представлены на 134 страницах печатного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Текст иллюстрирован 17 таблицами, 16 рисунками. Список литературы включает 100 отечественных и 110 зарубежных источников.

Во введении раскрыта актуальность рассматриваемой проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология работы, основные

положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, личный вклад автора в проведенное исследование, структура и объем диссертации.

В первой главе (обзор литературы) автором проведен анализ литературных данных по эпидемиологии, механизмах действия и ведущих клинических синдромах, методах диагностики и лечения острых отравлений психодислептиками различной степени тяжести. Основываясь на вышеперечисленном, можно сказать, что совершенствование терапии острых отравлений психодислептиками должно включать препараты, подавляющие патологическую психическую активность (галогенизированные гидрокарбоны) и корректоры тканевого метаболизма.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» автором представлена методология исследования (одноцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование), в которой объектом данного исследования были 200 пациентов с острым отравлением психодислептиками, предметом исследования являлось диагностика и лечение пациентов с острым отравлением психодислептиками. Представлены критерии включения и исключения пациентов из исследования, а также этапы исследования. На первом этапе пациенты с острым отравлением психодислептиками были распределены по группам в соответствии степеням тяжести с помощью шкалы EAPCCT/IPCS «Poisoning Severity Score», оценку сознания проводили по шкале Глазго, возбуждения и седации по RASS. На втором этапе проведено распределение пациентов по группам с разными схемами интенсивной терапии и пациенты были распределены на 4 исследуемые группы в зависимости от степени тяжести острого отравления и проводимого лечения.

В третьей главе, посвященной описанию результатов исследования, представлены данные по клинической картине и оценке степени тяжести пациентов с острыми отравлениями психодислептиками. Установлено, что использование шкалы PSS позволяет объективизировать тяжесть острого отравления психодислептиками и разделить пациентов с отравлением психодислептиками на легкую, среднюю и тяжелую степени тяжести. Легкая степень острого отравления психодислептиками характеризуется незначительными нарушениями со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также незначительными изменениями клинико-лабораторных и функциональных

исследований. Средняя степень отравлений характеризуется нарушениями сознания до уровня спутанности, наличием возбуждения, галлюцинаций, склонности к суицидальным действиям, болезненностью в мышцах, повышением уровня креатинкиназы, умеренной почечно-печеночной дисфункцией. При тяжелой степени отмечаются выраженные нарушения сознания в виде развития коматозного состояния или выраженного психомоторного возбуждения, развитием судорожного синдрома, выраженными метаболическими расстройствами в связи с развившейся гипоксией, нарушениями со стороны центрального кровообращения в виде артериальной гипотонии, частым развитием системного рабдомиолиза.

В четвертой главе автором было выявлено, что у пациентов группы сравнения с острым отравлением психодислептиками легкой степени общепринятая терапия нормализовала сознание и купировала тахикардию, но не смогла за короткий период справиться с возникшими метаболическими нарушениями. При остром отравлении психодислептиками средней степени тяжести общепринятая терапия не смогла в оптимальные сроки скорректировать разбалансировку вегетативной нервной системы, развившиеся анаэробные процессы, гепаторенальный синдром и воспалительную реакцию организма. Дополнительное использование мексидола, у пациентов основной группы с отравлением психодислептиками легкой и средней степени тяжести позволило уменьшить выраженность гиперсимпатикотонии, анаэробных процессов и способствовало оптимизации метаболических нарушений. Применение разработанной методики у пациентов с острым отравлением психодислептиками позволило предотвратить осложнения и достоверно сократить сроки пребывания в стационаре с легкой степенью на 13 часов, со средней степенью тяжести – на 48 часов.

В пятой главе было установлено, что у пациентов с острым отравлением психодислептиками тяжелой степени общепринятая терапия с большим напряжением купировала кому, двигательные возбуждения, судорожные приступы, нарушение адаптации со стороны симпатического звена вегетативной нервной системы и артериальную гипотензию, однако не смогла оптимизировать нарушения газообмена и дыхательного метаболизма, которые сопровождалась гепаторенальным синдромом и воспалительной реакцией. У пациентов на фоне острого отравления психодислептиками тяжелой степени развивались следующие

осложнения – пневмония, рабдомиолиз и нарушения интеллектуально-мнестических функций. Автором было определено, что фармакологическая коррекция нарушений метаболизма цитофлавином в сочетании с ингаляционной седацией севофлураном, воздействуя на различные звенья патогенеза острых тяжелых отравлений психодислептиками позволила в короткие сроки справляться с интоксикационным психозом, стабилизировать гемодинамику, реакции вегетативной нервной системы, снизить количество пневмоний, избежать развития грубых нарушений интеллектуально-мнестических функций, что позволило уменьшить продолжительность лечения на 2 койко-дня.

В шестой главе «Обсуждение полученных результатов» автором подробно рассмотрены полученные результаты в сравнении с доминирующими в литературе концепциями.

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.

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 были установлены критерии оценки степени тяжести острых отравлений психоактивными веществами. В результате проведенной работы по второму этапу были определены наиболее эффективные схемы лечения в зависимости от степени тяжести острого отравления.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат диссертации Рахмановой Е.А. «Особенности диагностики и терапии острых отравлений психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA*» изложен на 22 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. Насколько приемлимы у больных с острым отравлением психодислептиками для оценки степени тяжести использование шкал, применяемых в реаниматологии, например, APACHE-2, SOFA?
2. Каковы основные патогенетические механизмы эффективности использования цитофлавина и сочетанного использования севофлюранового наркоза и цитофлавина у пациентов с острыми отравлениями психодислептиками?

Высказанные замечания и вопросы не снижают общей положительной оценки диссертационной работы Рахмановой Е.А.

Заключение

Диссертационная работа Рахмановой Е.А. «Особенности диагностики и терапии острых отравлений психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA*», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.4. Токсикология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основе выполненных автором исследований решена актуальная для современной токсикологии научная задача – совершенствование диагностики и лечения острых отравлений психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом *MDMB-FUBINACA*.

По актуальности, новизне полученных результатов, объему, методическому и методологическому уровню проведенных исследований, теоретической и научно-

практической значимости диссертационная работа соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного 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 Рахманова Е.А. достоин присуждения искомой степени по специальности 3.3.4. Токсикология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

профессор кафедры скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор (3.3.4. Токсикология)

В.В. Афанасьев
«19» *марта* 2024 г.

Афанасьев В.В.

Подпись доктора медицинских наук, профессора В.В. Афанасьева заверяю
.....

Ученый секретарь ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

д.м.н. Трофимов Е.А.

«19» *марта* 2024 г.

М.П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
тел. +7 (812) 303-50-00, e-mail: rectorat @ szgmu.ru