

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, заведующего отделением острых отравлений бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница скорой помощи №1», главного токсиколога Омской области и Сибирского федерального округа Сабаева Александра Владимировича на диссертацию Синенченко Андрея Георгиевича на тему: «Острые отравления прекурсорами гамма-гидроксимасляной кислоты», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.3.4. Токсикология.

Актуальность темы

Подготовленное Синенченко Андреем Георгиевичем диссертационное исследование выполнено на актуальную для клинической токсикологии тему, посвященную диагностике и лечению острых отравлений прекурсорами гамма-гидроксимасляной кислоты (ГОМК).

Диссертационное исследование выполнено на современном научном уровне, основано на достаточном клиническом материале (проспективное когортное исследование пациентов с острым отравлением прекурсорами гамма-гидроксимасляной кислоты, в том числе осложненных интоксикационным делирием в сравнении с алкогольным делирием), а также ретроспективном многоцентровом эпидемиологическом анализе распространенности острых отравлений прекурсорами гамма-гидроксимасляной кислоты в 85 регионах Российской Федерации. Выполнена оценка возможных причин наступления летальных исходов при острых отравлениях прекурсорами ГОМК на месте происшествия, так и в период пребывания пациентов в специализированном стационаре скорой помощи. Методики исследования соответствуют поставленным задачам, изложены в доступной форме.

Вместе с тем, хочется отметить, что на сегодняшний день целый ряд вопросов, связанных с изучением эпидемиологии заболевания, механизмов действия прекурсоров ГОМК на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую систему, систему дыхания, а также состояние водно-электролитного баланса, жидкостных секторов организма и метаболические процессы остаются неизученными. Недостаточно изучен танатогенез острых смертельных отравлений прекурсорами ГОМК в зависимости от времени наступления летального исхода. Не

Вх. № 40

«27» июля 2025 г.

ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
Диссертационный совет

исследованы особенности клинического течения осложнений острого отравления прекурсорами ГОМК в виде интоксикационного делирия и предикторы, приводящие к его формированию. Существующие методы лечения пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК, продемонстрировали свою недостаточную эффективность.

Таким образом, научное направление диссертационного исследования Синенченко Андрея Георгиевича следует признать актуальным и соответствующим уровню задач, решаемых диссертациями на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Научная новизна диссертационного исследования

Научная новизна полученных результатов в работе, несомненно, присутствует. Так, автором впервые проведен ретроспективный эпидемиологический анализ распространенности острых отравлений прекурсорами ГОМК в регионах Российской Федерации, впервые определены клинические, клинико-лабораторные, инструментальные, включая нейрофизиологические нарушения у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК в зависимости от степени тяжести острого отравления, установлен танатогенез острых смертельных отравлений данными токсикантами. Интересным представляется то, что впервые разработана классификация интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК на основе оценки клинических проявлений, выраженности метаболических расстройств, осложнений и исходов. Впервые установлены предикторы формирования интоксикационного делирия, а также факторы, оказывающие влияние на его клиническое течение и исходы, разработаны прогностические модели для оценки вероятности развития интоксикационного делирия и его вариантов клинического течения при остром отравлении прекурсорами ГОМК. Впервые установлена эффективность использования многокомпонентного препарата, содержащего инозин, никотинамид, рибофлавин, янтарную кислоту и аргинина глутамата в лечении пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием. Впервые проведена оценка эффективности локальной гипотермии в лечении пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК в составе комплексной терапии.

Значимость для науки и практики

Практическая значимость диссертационной работы определяется тем, что результаты работы позволяют повысить диагностику и эффективность лечения острых отравлений прекурсорами ГОМК, осложненных интоксикационным делирием, сократить сроки нахождения больных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии и в стационаре и предотвратить развитие осложнений. В исследовании предложены критерии, которые могут использоваться в качестве предикторов развития интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК. На основании установленной выраженности метаболических нарушений автором разработана классификация интоксикационного делирия, позволяющая на госпитальном этапе оптимизировать подходы к терапии.

По теме диссертации опубликовано 13 статей в рецензируемых научно-практических журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и 8 статей в журналах, входящих в библиографическую базу данных Scopus и Pub Med, 2 патента на изобретение, разработаны клинические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации. Полученные в ходе исследования материалы внедрены и используются в учебно-педагогическом процессе ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе, Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета академика И.П. Павлова, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Работа носит прикладной характер. Представлена количественная характеристика многолетней динамики встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК в регионах РФ за период с 2015 по 2024 гг. Установлены критерии позволяющие разделить острые отравления прекурсорами ГОМК по степени тяжести в соответствие со шкалами PSS и APACHE II, показателями нейрокогнитивных, клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований, включающие в себя спиральную компьютерной томографию головного мозга и мультивоксельную 1H-магнитно-резонансную-спектроскопию. Было доказано, что вид токсиканта, доза токсиканта, наличие фоновой патологии являются основными факторами, обуславливающие тяжесть состояния пациентов при острых отравлениях прекурсорами ГОМК. Выявлено, что из осложнений

течения острых отравлений данными токсикантами интоксикационный делирий занимает одно из ведущих мест, характеризуется сложной клинической картиной и приводит к увеличению сроков нахождения пациентов в стационарных условиях. Определены основные предикторы, приводящие к формированию интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК. Разработаны пути эффективной коррекции метаболических нарушений путем раннего использования многокомпонентного препарата, содержащего инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота и аргинина глутамата при остром отравлении прекурсорами ГОМК, осложненного интоксикационным делирием.

Оценка содержания диссертации

Структура диссертационной работы А.Г. Синенченко традиционна и включает все необходимые разделы – введение, аналитический обзор литературы, главу, содержащую описание материалов и методов исследования, главы, содержащие результаты собственных исследований, обсуждение полученных материалов, выводы, практические рекомендации. Работа изложена на 244 страницах машинописного текста. Включает 96 таблиц и 19 рисунков. Список цитируемой литературы включает 391 источник, из них: 136 отечественных и 255 зарубежных.

Структура введения и первой главы литературного обзора написаны достаточно подробно и четко. В разделах первой главы отражены эпидемиология, общая характеристика, физико-химические свойства, токсикокинетика и токсикодинамика прекурсоров ГОМК, клиническая картина острых отравлений данными токсикантами и подходы к их лечению. Первая глава заканчивается заключением.

Во второй главе представлены подробным образом материалы и методы исследований. Приводится детальная характеристика пяти последовательных этапов выполненной работы. Материал и методы исследования выбраны в соответствии с поставленными задачами. Выполнено проспективное клиническое исследование 432 пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК и 209 пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК. Исследованы 2400 медицинских карт пациентов, проходивших лечение в

центре острых отравлений многопрофильного стационара для установления характера осложнений и исходов течения острых отравлений прекурсорами ГОМК. Автором был проведен анализ эффективности лечения острого отравления прекурсорами ГОМК, осложненного интоксикационным делирием с использованием многокомпонентного препарата, содержащего инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарная кислота и аргинина глутамата, предварительно объем выборки устанавливался с учетом пропорций для исследования с «наименьшей эффективностью». На данном этапе был проведен анализ эффективности использования в терапии данной патологии немедикаментозного метода лечения в виде локальной гипотермии.

Таким образом, все методы исследования, использованные автором, являются современными и применяются в мировой научной практике, а объем исследований является достаточным для получения аргументированных выводов и рекомендаций.

В третьей главе приведены результаты эпидемиологического анализа распространенности острых отравлений прекурсорами ГОМК в регионах РФ за период с 2015 по 2024 гг. Доказана высокая эпидемиологическая значимость данной проблемы для регионов РФ с общей численностью населения более одного миллиона человек. Показано, что в структуре острых отравлений наркотиками и психоактивными веществами доля острых отравлений прекурсорами ГОМК занимает второе место, их общая тенденция стремится к росту, чаще встречаются сочетанные формы употребления прекурсоров ГОМК с другими психоактивными веществами среди лиц молодого, трудоспособного возраста.

В четвертой главе представлено описание клинической картины острых отравлений прекурсорами ГОМК, изменения клинико-лабораторных, инструментальных показателей в соответствии со шкалами PSS и APACHE II. Приводится характеристика острых отравлений прекурсорами ГОМК с учетом установленных изменений плотности белого вещества головного мозга, перфузионных параметров вещества головного мозга, изменений соотношения нейрометаболитов головного мозга, метаболических нарушений и нарушений центральной гемодинамики и водно-электролитного баланса. Установлено, преобладание цитотоксического отека белого вещества головного мозга в теменно-

затылочных областях, лактат-ацидоза и гипераммониемии у пациентов с клиническими признаками острого отравления прекурсорами ГОМК тяжелой степени.

Было доказано, что острые отравления прекурсорами ГОМК тяжелой степени в ранний период после редукции токсикогенной стадии острого отравления проявляются нарушениями биоэлектрической активности головного мозга, параметров пупиллометрии, грубыми нарушениями высших корковых функций.

Автором доказано, что при острых отравлениях гамма-бутиролактоном отсутствуют осложнения в виде судорожного синдрома и интоксикационного делирия, а нарушения когнитивных функций не достигают тяжелой степени.

Было установлено, что сроки пребывания пациентов в стационарных условиях, как и время пробуждения, зависели от тяжести острого отравления, сочетанного характера употребления прекурсоров ГОМК с другими ПАВ, потенцирующими депримирующий эффект прекурсоров ГОМК.

Пятая глава посвящена описанию клинических вариантов течения интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК. Представлена оценка клинического течения интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК, его осложнения и исходы в сравнении с алкогольным делирием.

В ходе статистического анализа автором были установлены схожие предрасполагающие факторы в формировании интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК и алкогольном делирии, а также существенные отличия. Так, было доказано, что делирий при острых отравлениях прекурсорами ГОМК, как и алкогольный делирий формируется на фоне систематического характера употребления токсикантов, однако, отличается менее продолжительный продромальным периодом, пролонгированным течением, сложной клинической картиной, устойчивостью к использованию психотропных препаратов.

Было установлено, что делирий при остром отравлении прекурсорами ГОМК протекает в трех вариантах: с выраженными метаболическими нарушениями; без выраженных метаболических нарушений и тяжелыми метаболическими

нарушениями. Делирий без выраженных метаболических нарушений протекает кратковременно, без осложнений и оканчивается благоприятно. Пролонгированное течение наблюдается при делирии с выраженными метаболическими нарушениями, из которых на первое место выступают лактатаемия и гипераммониемия. Делирий с тяжелыми метаболическими нарушениями протекает на фоне полиорганной несостоятельности, с переходом в состояние угнетения сознания, в 70% случаях оканчивается летальным исходом.

В шестой главе рассматриваются особенности танатогенеза острых отравлений прекурсорами ГОМК в зависимости от места и сроков наступления летального исхода. В данной главе было доказано, что в случаях наступления летального исхода на месте происшествия и в период пребывания пациентов до одних суток в стационарных условиях летальный исход обусловлен острой церебральной и сердечно-сосудистой несостоятельностью, отеком головного мозга и отеком легких. При летальных исходах превышающих сутки нахождения пациентов в стационарных условиях причиной наступления летального исхода является продолжительная токсико-гипоксическая энцефалопатия и полиорганная несостоятельность.

В седьмой главе с помощью использования статистического анализа представлены корреляты интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК. Приведена оценка предикторов развития и неразвития интоксикационного делирия и влияния факторов на длительность его течения путем сравнительной оценки клинико-лабораторных и инструментальных показателей. Было доказано, что к факторам, обуславливающим развитие делирия относятся: стаж употребления прекурсоров ГОМК, высокая среднесуточная доза токсикантов, наличие признаков наркотической зависимости от прекурсоров ГОМК, отягощенный наркологический анамнез, высокий уровень лактата и аммиака в капиллярной крови в период острого отравления. Представлены предикторы, обуславливающие длительное течение делирия, к которым относятся: лактатаемия и гипераммониемия, высокое значение показателя напряженности дыхания (по данным биоимпедансометрии) и низкое значение артериовенозной разницы по кислороду, свидетельствующее о формировании гипоксии тканей. Разработана рабочая классификация интоксикационного делирия при острых

отравлениях прекурсорами ГОМК с учетом выраженности метаболических нарушений, длительности течения делирия, характера его осложнений и исходов.

В восьмой главе представлена эффективность использования многокомпонентного препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамата, в терапии пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК в сравнении с комплексной терапией. Доказано, что значимый клинический эффект наблюдается начиная с 5-х суток на фоне нового подхода к терапии. Полная редукция симптомов делирия отмечается к 7-м суткам в данной группе пациентов и к 10 суткам на фоне использования комплексной терапии. Доказано, что положительный эффект достигается благодаря использованию в составе многокомпонентного препарата янтарной кислоты в большой суточной дозировке, позволяющей снизить лактатемию, а также благодаря снижению гипераммониемии при использовании гепатопротектора – аргинина глутамата.

Доказано отсутствие клинического эффекта на фоне использования в составе комплексной терапии локальной гипотермии у пациентов с интоксикационным делирием при остром отравлении прекурсорами ГОМК вследствие резкого усиления продуктивной симптоматики, что явилось основанием для прекращения использования данного метода в терапии пациентов.

В девятой главе проведено обобщение полученных результатов в формате обсуждения.

Представлено заключение, выводы и практические рекомендации, которые полностью соответствуют поставленным задачам.

Список литературных источников оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ и ВАК.

Правильное решение поставленных задач, а также обобщенность выводов позволяют считать диссертационную работу Синенченко А.Г. завершённой.

Содержание автореферата

Автореферат диссертационной работы оформлен в соответствии с ГОСТ и требованиям ВАК, полностью отражает основное содержание диссертации, иллюстрирован таблицами и рисунками, изложен на 33 страницах машинописного текста.

Принципиальных замечаний по поводу проведенного исследования, по структуре и оформлению диссертации и автореферата нет.

Вопросы

1. Полученные данные о встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК за период с 2015 по 2024 гг. (на 100 тыс. общего населения) свидетельствуют о существенном росте данного показателя только в четырех регионах РФ (Санкт-Петербурге, Ленинградской и Омской областях и Республике Татарстан). Чем можно объяснить этот феномен?
2. Какие методы профилактики острых отравлений прекурсорами ГОМК может предложить автор?
3. Каковы дальнейшие перспективы научных исследований острых отравлений прекурсорами ГОМК?

Заключение.

Диссертационная работа Андрея Георгиевича Синенченко на тему «Острые отравления прекурсорами гамма-гидроксимасляной кислоты», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.4. Токсикология, является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором на основании оценки актуальности проблемы, качества выполнения исследования, методов, примененных для решения поставленных задач, объема исследований, возможности практического применения результатов научной работы содержится решение актуальной для клинической токсикологии научной проблемы - исследованию новых подходов к диагностике и фармакотерапии острых отравлений прекурсорами ГОМК.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям ВАК (п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с последующими

редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Синенченко Андрей Георгиевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.3.4. Токсикология.

Официальный оппонент

Заведующий отделением острых отравлений Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», главный токсиколог Омской области и Сибирского федерального округа доктор медицинских наук, доцент (14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение)

«16» июня 2025 г.



А. В. Сабаев

Подпись доктора медицинских наук, доцента Сабаева Александра Владимировича заверяю

Главный врач бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1»

«16» июня 2025 г.



Е.Ю. Осипов



Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1»

644112, г. Омск, Перелета, д. 9.

Тел.+7(3812)74-24-29

Адрес электронной почты: admin@bsmp1-omsk.ru