

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой медико-биологических дисциплин Федерального государственного казенного образовательного учреждения высшего образования «Военный институт физической культуры» Министерства обороны Российской Федерации Черного Валерия Станиславовича на диссертацию Синенченко Андрея Георгиевича на тему: «Острые отравления прекурсорами гамма-гидроксимасляной кислоты» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.4. Токсикология.

Актуальность темы. В настоящее время диагностика и лечение острых отравлений прекурсорами γ -гидроксимасляной кислоты представляет собой одну из актуальных проблем в клинической токсикологии. Актуальность изучения данной проблемы обусловлено в первую очередь тем, что острые отравления прекурсорами ГОМК встречаются преимущественно среди лиц молодого, трудоспособного возраста. Из наиболее частых осложнений выделяются острая дыхательная недостаточность, отек и набухание головного мозга, аспирация и пневмония, интоксикационный делирий, в свою очередь, обуславливающие длительное пребывание пациентов в условиях токсикологических отделений и отделения реанимации и интенсивной терапии.

Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических исследований посвященным острым отравлениям прекурсорами ГОМК, целый ряд вопросов, связанных с изучением эпидемиологии заболевания, механизмов действия прекурсоров ГОМК на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую и дыхательную системы, состояние водно-электролитного баланса, жидкостных секторов организма и метаболические процессы у человека остаются неизученными. Отсутствуют сведения по танатогенезу острых смертельных отравлений прекурсорами ГОМК в зависимости от времени наступления летального исхода. В настоящее время не разработана классификация интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК, учитывающая глубину метаболических нарушений и длительность психотической симптоматики. Эффективные схемы лечения интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК в литературе не представлены.

Вх. № 36
« 20 » июня 20 25 г.
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
Диссертационный совет

В связи с изложенным цель данного диссертационного исследования, состоящая в совершенствовании диагностики и терапии острых отравлений прекурсорами γ -гидроксимасляной кислоты, является актуальной.

Научная новизна полученных результатов. Автором впервые проведен эпидемиологический анализ распространенности острых отравлений прекурсорами ГОМК в регионах РФ за период с 2015 по 2024 гг. На основе оценки особенностей клинической картины, изменений клинико-лабораторных, инструментальных, включая нейрофизиологические показателей, впервые проведено разделение острых отравлений прекурсорами ГОМК в зависимости от степени тяжести. В ходе изучения летальных исходов впервые определен танатогенез острых отравлений прекурсорами ГОМК в зависимости от сроков наступления летального исхода. Установлены предикторы развития интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК, а также разработаны прогностические модели для оценки вероятности развития делирия и его пролонгированного течения. Впервые разработана классификация интоксикационного делирия, учитывающая ведущие патогенетические факторы. Показана степень влияния лактатемии и гипераммониемии на выраженность делириозного синдрома и продолжительность его течения. В ходе сравнительного анализа доказана эффективность использования многокомпонентного препарата, содержащего инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарную кислоту и аргинина глутамат, в терапии пациентов с острыми отравлениями прекурсорами ГОМК, осложненными интоксикационным делирием. Автором впервые была проведена оценка влияния локальной гипотермии на выраженность интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна. Диссертационное исследование построено методически правильно, объем исследования достаточен для формулирования статистически обоснованных заключений. Исследование выполнено на большом клиническом материале. Работа грамотно спланирована, проведена с использованием современных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Набор выбранных методов исследования соответствует современному методическому уровню

клинических исследований, что существенно увеличивает степень обоснованности доказанности научных положений, выводов и практических рекомендаций. Положения, выносимые на защиту, аргументированы и обоснованы, отражают актуальность и существо проблемы, изложенной в материалах диссертации, характеризуются достоверностью и новизной, статистической значимостью. В ходе работы автором проанализировано большое количество отечественных и зарубежных источников, отражающих современное состояние проблемы по теме диссертации. Полученные результаты клинических исследований подтверждены современными методами статистического анализа.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на всероссийских научно-практических конференциях и съездах, в том числе с международным участием. По теме диссертационного исследования опубликовано 13 статей в рецензируемых научно-практических журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и 8 статей в журналах, входящих в библиографическую базу данных Scopus и Pub Med. Получено 2 патента на изобретение. Разработаны и опубликованы клинические рекомендации «Отравления амфетаминами, метамфетаминами, синтетическими катинонами и прекурсорами ГОМК», утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Материалы диссертационного исследования используются в учебной работе при проведении лекционных и практических (семинарских) занятий на кафедре клинической токсикологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, на кафедре скорой помощи и хирургии повреждений Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, в учебном центре научно-исследовательского института скорой помощи имени И. И. Джанелидзе; в лечебной работе отделений острых отравлений научно-исследовательского института скорой помощи имени И. И. Джанелидзе и Омской городской больницы скорой медицинской помощи.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации. Теоретическая значимость исследования заключается в установлении эпидемиологических показателей, характеризующих

распространенность острых отравлений прекурсорами ГОМК в регионах Российской Федерации за девятилетний период. Предложены критерии степени тяжести острого отравления прекурсорами ГОМК на основании использования современных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. На основании оценки выраженности метаболических нарушений предложена классификация интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК. Выявлены основные предикторы формирования интоксикационного делирия у пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, разработаны прогностические модели для оценки вероятности развития делирия и его пролонгированного течения. На основе сравнительных исследований разработаны пути эффективной коррекции метаболических нарушений путем раннего использования многокомпонентного препарата, содержащего сукцинат и аргинина глутамат. Выявлено, что использование в комплексной терапии интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК локальной гипотермии приводит к формированию нежелательного явления в виде усиления психотической симптоматики.

Практическая значимость диссертационной работы, состоит в том, что полученные результаты могут быть использованы при дальнейшем изучении токсико-гипоксических поражений головного мозга, сопровождающихся развитием дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности с грубыми метаболическими нарушениями и изменениями функции печени, в том числе при разработке новых подходов к диагностике и терапии интоксикационного делирия в результате острых отравлений психоактивными веществами.

Диссертационная работа Синенченко Андрея Георгиевича изложена на 244 страницах, содержит 19 рисунков и 96 таблиц. Состоит из введения, девяти глав, включающих обзор научной литературы, описание материалов и методов исследования, семи глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 136 отечественных и 255 зарубежных источников.

Во введении автором обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулирована цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, приведены положения,

выносимые на защиту, подробно описана апробация и внедрение результатов исследования.

В обзоре литературы автор рассматривает современные представления о распространенности острых отравлений прекурсорами ГОМК в мире. Подробно описаны экспериментальные исследования определяющие токсичность прекурсоров ГОМК, их токсикокинетику и токсикодинамику. Представлены современные методы диагностики острых отравлений прекурсорами ГОМК, особенности клинической картины отравления данными токсикантами и методы лечения.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Применение статистических методов обработки клинических данных позволило установить высокую значимость полученных результатов.

Третья глава посвящена сравнительной эпидемиологической оценке распространенности острых отравлений прекурсорами ГОМК в регионах РФ за период с 2015 по 2024 гг. В ходе анализа полученного материала автором определены основные тенденции, осложнения и исходы данных видов отравления. Было доказано, что частота встречаемости острых отравлений прекурсорами ГОМК значительно выше в регионах с общей численностью населения более одного миллиона человек. Высокое эпидемиологическое значение данные отравления имеют в Санкт-Петербурге, Ленинградской и Омской областях и Республике Татарстан. Из всех острых отравлений прекурсорами ГОМК преобладали случаи сочетанного использования данных токсикантов вместе с другими психоактивными веществами. Чаще всего использовали данные токсиканты лица молодого, трудоспособного возраста, не работающие и имеющие отягощенный наркологический анамнез. В ходе статистического анализа было установлено, что встречаемость интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК за девятилетний период имеет тенденцию к росту, а по частоте встречаемости данный вид осложнений находится на третьем месте.

В четвертой главе проанализированы особенности клинического течения острых отравлений прекурсорами ГОМК на основании использования современных клинико-лабораторных, экспериментально-психологических, инструментальных, включая нейрофизиологические методы исследования. В

работе было доказано, что острые отравления прекурсорами ГОМК тяжелой степени проявляются токсической энцефалопатией с угнетением сознания до уровня комы на фоне метаболического лактат-ацидоза, гипераммониемии, нарушений центральной гемодинамики и водно-электролитного баланса. С использованием компьютерной томографии было доказано преобладание у данных пациентов цитотоксического отека белого вещества головного мозга в теменно-затылочных областях, а также снижение перфузионных параметров вещества головного мозга. В период соматогенной стадии острого отравления у пациентов описаны нейрокогнитивные нарушения разной степени выраженности, изменения параметров папуллометрии и биоэлектрической активности головного мозга. С использованием МР-спектроскопии было доказано, что изменения соотношений концентрации нейрометаболитов свидетельствуют о нейрокогнитивных нарушениях, сформированных в результате как длительной наркотизации, так и в результате токсического поражения ЦНС прекурсорами ГОМК.

В пятой главе впервые описаны клинические варианты течения интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК, а также его осложнения и исходы. Клинические проявления данного вида делирия приводятся в сравнении с алкогольным делирием. В ходе работы были описаны предрасполагающие факторы к его развитию и факторы, которые способствуют пролонгированному течению данной патологии. Автором было доказано, что предделириозный период отличается коротким течением, делирий протекает с выраженным психомоторным возбуждением и галлюцинаторной симптоматикой, длительность его превышает 13 дней и завершается выраженной астенической симптоматикой. В период интоксикационного делирия описаны смешанные нарушения кислотно-основного состояния, лактатацидоз и гипераммониемия, нарушения водно-электролитного баланса и баланса жидкостных секторов. Указывается, на то, что неблагоприятное течение делирия зависит от выраженности метаболических нарушений.

Шестая глава посвящена описанию особенностей танатогенеза острых отравлений прекурсорами ГОМК. Приводится сравнительная оценка основных причин наступления летальных исходов. Доказано, что острая церебральная и сердечно-сосудистая недостаточность, отек головного мозга и отек легких

являются причиной наступления летальных исходов в период до одних суток, а при летальных исходах, наступивших больше, чем через сутки в условиях стационара – полиорганная несостоятельность.

В седьмой главе проанализированы и описаны предикторы развития интоксикационного делирия при острых отравлениях прекурсорами ГОМК. В результате использования многомерного статистического анализа были разработаны прогностические модели для оценки вероятности развития делирия и его пролонгированного течения. В прогностические модели были отобраны факторы, имеющие прямое влияние на выраженность делирия. Автором было доказано влияние лактатемии и гипераммониемии на тяжесть психотического синдрома делирия. Автором в данной главе впервые приводится разработанная классификация интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК на основе длительности его течения, выраженности метаболических расстройств и вероятности развития осложнений.

В восьмой главе проанализирована эффективность использования многокомпонентного препарата, содержащего сукцинат и аргинина глутамата, в терапии пациентов с острым отравлением прекурсорами ГОМК, осложненным интоксикационным делирием. В ходе сравнительного анализа было доказано, что редукция делирия при данном подходе наступает к 7-м суткам, а начиная с 5-х суток лечения постепенно восстанавливаются метаболические процессы в тканях. Впервые автор показал отсутствие эффективности в лечении делирия немедикаментозного метода в виде локальной гипотермии. Использование локальной гипотермии привело к формированию нежелательного эффекта в виде усиления психотической симптоматики.

В девятой главе с учетом данных литературы автор обобщает полученные результаты.

Выводы: диссертационной работы логично вытекают из результатов проведенных автором исследований и полностью раскрывают полученные данные, соответствуют цели и задачам исследования и имеют научное и практическое значение. Автором предложены перспективны дальнейшей разработки темы и практические рекомендации по использованию результатов диссертационной работы. Диссертационная работа Синенченко Андрея Георгиевича полностью

соответствует паспорту научной специальности 3.3.4. Токсикология (Клиническая токсикология. Раздел токсикологии, исследующий заболевания человека, возникающие вследствие токсического влияния химических соединений с целью научного обоснования методов диагностики, профилактики и терапии отравлений)

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат изложен на 33 страницах, отражает основное содержание диссертации, содержит сведения об актуальности изучаемой проблемы, научной новизне, теоретической и практической значимости работы, методологии и методах исследования, основных результатах с их обсуждением, выводы, практические рекомендации и список работ, опубликованных автором по теме диссертационного исследования.

При ознакомлении с диссертацией и авторефератом принципиальных замечаний нет.

Вопросы:

1. В чем автор видит патогенетические механизмы формирования синдрома отмены прекурсоров ГОМК?
2. Каковы, по мнению автора, перспективные направления в лечении интоксикационного делирия при остром отравлении прекурсорами ГОМК?
3. Какие диагностические мероприятия доступны в клинической практике для ранней диагностики необратимых поражений головного мозга (отек и набухание головного мозга) при острых отравлениях прекурсорами ГОМК?

Заключение.

Диссертационная работа Синенченко Андрея Георгиевича на тему «Острые отравления прекурсорами гамма-гидроксимасляной кислоты», представленная на соискании ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.4. Токсикология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема диагностики и лечения острых отравлений прекурсорами ГОМК, которая позволяет оптимизировать и повысить эффективность медицинской помощи при острых отравлениях прекурсорами ГОМК и имеет важное социально-экономическое значение.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической ценности полученных результатов, обоснованности и достоверности научных положений и выводов диссертационная работа Синенченко Андрея Георгиевича соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства Российской Федерации от 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям, а ее автор, Синенченко Андрей Георгиевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.4. Токсикология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин Федерального государственного казенного образовательного учреждения высшего образования «Военный институт физической культуры» Министерства обороны Российской Федерации доктор медицинских наук (14.03.08 – авиационная, космическая и морская медицина; 14.03.04 – токсикология), доцент

«18» июня 2025 г.



В. С. Черный

Подпись доктора медицинских наук доцента Черного Валерия Станиславовича заверяю

Начальник отдела кадров Военного института физической культуры майор



А.В. Иванов

«18» июня 2025 г.

Федеральное государственное казенное образовательное учреждение высшего образования «Военный институт физической культуры» Министерства обороны Российской Федерации,
194044, г. Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский проспект, д. 63
Тел. 8 (812) 292-31-53; адрес электронной почты: vifk_14@mil.ru