

ОТЗЫВ

официального оппонента члена-корреспондента РАН,

доктора медицинских наук, профессора,

заведующего отделением реанимации и интенсивной терапии II

Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Российский научный центр хирургии

имени академика Б.В. Петровского»

ЕРЕМЕНКО Александра Анатольевича

на диссертацию Гребенчика Олега Александровича

«Аnestетическая органопroteкция севофлураном

в некардиальной хирургии»,

представленной на соискание ученой степени

доктора медицинских наук по специальности:

14.01.20 – «Анестезиология и реаниматология»

Актуальность проблемы

Актуальность диссертационного исследования Гребенчика Олега Александровича “Аnestетическая органопroteкция севофлураном в некардиальной хирургии”, не вызывает сомнений. Профилактика кардиальных и церебральных осложнений при некардиохирургических оперативных вмешательствах у больных высокого риска, в том числе пожилого и старческого возраста, относится к наиболее актуальным проблемам современной анестезиологии и реаниматологии. Несмотря на значительный прогресс в техническом оснащении операционных и достижений в мониторинге жизненных функций пациентов, число periоперационных осложнений и летальность от сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов остаются достаточно высокими. Эти осложнения наблюдаются почти у миллиона пациентов у которых наблюдаются нефатальный инфаркт миокарда, остановка

кровообращения летальный исход от коронарной патологии во время операции и в раннем послеоперационном периоде. Также существует проблема не менее актуальная, но гораздо хуже исследованная – это проведение анестезии пожилым пациентам, с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями. Количество таких заболеваний существенно увеличивается с возрастом. Таким образом, пациенты с высоким риском кардиальных и церебральных осложнений в некардиальной хирургии представляют серьезную проблему, требующую от анестезиолога особого внимания и, возможно, специальной подготовки пациентов. Одним из возможных вариантов такой подготовки является использование метода ингаляционной индукции и поддержания анестезии. На сегодняшний день, реализация в клинических условиях специфической защиты сердца и ЦНС при общей анестезии севофлураном остается не достаточно изученной. Отсутствуют данные о влиянии органопroteкции севофлураном на риск кардиальных и церебральных осложнений у больных высокого риска на различных этапах госпитального и постгоспитального периодов.

Исходя из выше изложенного, диссертационная работа О.А. Гребенчикова “Аnestетическая органопroteкция севофлураном в некардиальной хирургии”, является актуальной для анестезиологии и реаниматологии.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, включает достаточный экспериментальный (230 лабораторных животных) и клинический материал (308 пациентов пожилого возраста, оперированных в плановой некардиальной хирургии) с использованием современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Исследуемые группы и дизайн исследования

грамотно сформированы и соответствуют поставленным задачам. Использованные методы исследования современны и достоверны.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе Statistica 10.0. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова-Смирнова. Для анализа нормально распределенных переменных использовали Т-критерий Стьюдента и коэффициент корреляции Пирсона, для анализа ненормально распределенных переменных – тест Манна-Уитни и коэффициент корреляции Спирмена. Категориальные признаки анализировали с помощью точного метода Фишера. Данные были представлены в виде медианы и перцентилей (25-75%). Для определения чувствительности и специфичности критериев был проведен ROC-анализ. Таким образом, высокий уровень и грамотное использование статистического пакета свидетельствует о том, что автор хорошо владеет статистическими методами, что подтверждает обоснованность и аргументированность полученных им результатов.

Большой объем клинических наблюдений, высокий методологический и методический уровень исследований, детальный анализ и научное осмысление их результатов позволяют высоко оценить **научную достоверность** положений и выводов диссертации. Выводы диссертации вытекают из полученных результатов и имеют существенное научно-практическое значение, а рекомендации отличаются четкой клинической направленностью. Аргументы автора в пользу защищаемых им положений убедительны и обоснованы.

Научная новизна исследования Гребенчикова Олега Александровича определяется тем, что на экспериментальной модели тотальной ишемии у крыс выявлены нейропротекторные свойства севофлурана путем оценки неврологического дефицита и количественного анализа гибели нейронов в полях С1, С4 гиппокампа и клетках Пуркинье мозжечка. Показано, что защитные эффекты севофлурана реализуются через фосфорилирование

гликоген синтетазы киназы-3 β (ГСК- 3 β) в гомогенатах головного мозга крыс. Доказано, что предварительная инсуффляция севофлурана, в дозе не менее 1,5 МАК, предотвращает гибель нейронов у животных в результате последующей ишемии-реперфузии. На основании изучения динамики содержания ГСК- 3 β в гомогенатах миокарда и головного мозга выбран оптимальный режим подачи севофлурана и изучено влияние пропофола на анестетическое прекондиционирование севофлураном. На основании полученных экспериментальных данных модифицирована методика ингаляционной индукции и поддержания анестезии (ИИПА), которая позволила реализовать кардио- и нейропротекторных эффекты севофлурана, что позволило уменьшить частоту и выраженность осложнений в периоперационном периоде у пациентов с высоким риском развития кардиальных и церебральных осложнений.

Практическая значимость исследования Гребенчикова Олега Александровича подтверждается тем, что доказана клиническая значимость анестетической органопroteкции севофлураном в некардиальной хирургии у пожилых пациентов с высоким риском осложнений в периоперационном периоде. Разработанная методика позволила снизить частоту случаев периоперационной ишемии миокарда и снизить уровень тропонина Т в послеоперационном периоде по сравнению с группой пациентов у которых применялась методика ТВА. Разработаны рекомендации по проведению анестезии пациентам с сопутствующими ЦВЗ, основными положениями которых являются: выбор метода ингаляционной индукции поддержания анестезии на основе севофлурана и необходимость мониторинга церебральной оксиметрии и недопущение снижения SrO₂ ниже 60%; Показано, что тест на белок S100b может быть использован для оценки риска развития послеоперационного делирия. С целью реализации органопротекторных свойств севофлурана у пациентов с высоким риском кардиальных и церебральных осложнений в некардиальной хирургии,

рекомендуется использовать методику ингаляционной индукции и поддержания анестезии на протяжении всего периода операции в дозе не менее 1 минимальной альвеолярной концентрации.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа О.А. Гребенчикова имеет традиционную структуру: изложена на 239 страницах и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает ссылки на 44 отечественных и 246 зарубежных публикаций. Фактический материал диссертации представлен в 22 таблицах и 65 рисунках.

Во **введении** автор обосновывает актуальность темы исследования, четко и полно формулирует цель и задачи диссертации, излагает основные научно-практические положения, выносимые на защиту.

Глава 1 посвящена аналитическому обзору литературы по рассматриваемой проблеме. Автором представлено современное определение анестетической кардиопротекции, рассмотрены различные ее варианты, подробно описаны механизмы реализации данного феномена в различных категориях пациентов. Изложенный материал обосновывает актуальность диссертационного исследования, его цель и задачи. В результате, глава убедительно обосновывает актуальность темы диссертации, ее цель и задачи.

Глава 2 посвящена описанию материалов и методов экспериментального и клинического исследования. В 5 подглавах описан дизайн различных блоков экспериментального исследования. Подробно описаны этапы и методы экспериментального исследования, разделение животных на группы, а также протокол морфологического исследования. Также в главе содержится клиническая характеристика обследованных пациентов, подробно изложены методики их отбора в исследование (критерии включения и исключения) и методы клинического исследования (анализ периоперационного периода у пациентов общехирургического

профиля, пациентов высокого кардиального риска, пациентов с высоким риском церебральных осложнений). В главе четко и лаконично представлен дизайн диссертационной работы, описан комплекс использовавшихся методик. Материалы главы свидетельствуют о высоком методологическом и методическом уровне работы, дают основания считать полученные результаты полностью корректными с позиций доказательной медицины.

В главе 3 описаны результаты собственных исследований автора. Главы хорошо иллюстрированы, приведены информативные таблицы.

В подглавах 3.1.1-3.1.5 описаны результаты экспериментальных исследований. Автором на богатом экспериментальном материале доказано, что ингаляция севофлурана в дозе 2 МАК приводит к повышению содержания фосфо-ГСК-3β на 200% в гомогенатах головного мозга и на 160% в гомогенате миокарда крыс; введение пропофола в дозе 5 мг/кг за 15 минут до моделирования анестетического прекондиционирования полностью нивелирует указанный эффект севофлурана. Доказано, что моделирование 10-минутной клинической смерти на фоне анестетического прекондиционирования севофлураном улучшает неврологическое восстановление крыс, оцененное по «суммарному неврологическому дефициту» и улучшает общее их состояние, оцененное по приросту массы тела. Автором доказано, что при моделировании клинической смерти анестетическое прекондиционирование позволяет повысить «выживаемость» нейронов волокон Пуркинье мозжечка на 8,8%, пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа на 25,3% и поля CA4 гиппокампа на 14,2%. Глава хорошо иллюстрирована информативными рисунками и таблицами, результаты исследований подвергнуты тщательному анализу. Данное исследование выполнено впервые и имеет важное значение для фундаментальной науки и практической анестезиологии-реаниматологии.

В подглавах 3.2.–3.5. описаны результаты клинических исследований. Автором на значительном объеме клинического материала показано, что в

общей популяции пациентов нет влияния выбора метода анестезии на частоту эпизодов ишемии миокарда, повышение уровня тропонина Т, госпитальную и годовую летальность. Доказано, что у пациентов с цереброваскулярной недостаточностью ингаляционная анестезия снижает риск развития послеоперационного делирия, а в подгруппе пациентов с высоким риском развития кардиальных осложнений проведение ингаляционной анестезии способствует снижению частоты развития периоперационной ишемии миокарда (в 1,9 раза), транзиторного повышения уровня тропонина Т в послеоперационном периоде (в 2,3 раза) по сравнению с тотальной внутривенной анестезией.

В подглаве 3.5. изложены материалы, свидетельствующие о снижении частоты развития неблагоприятных событий (инфаркт, инсульт, годовая летальность) в группе ИИПА по сравнению с группой ТВА, что убедительно свидетельствует о клинической значимости анестетической органопroteкции севофлураном в некардиальной хирургии.

В **заключении** диссертации автор обоснованно утверждает, что разработанные в эксперименте патогенетические подходы, позволили обосновать и разработать методику ИИПА севофлураном в некардиальной хирургии у больных с высоким риском кардиальных и церебральных осложнений, которая в клинической практике способствует реализации органопротекторных свойств ингаляционного анестетика и позволяет достигнуть поставленной цели исследования по улучшению исходов оперативного лечения.

Проведенная работа позволила О.А. Гребенчикову сформулировать 7 конкретных выводов, соответствующих цели и задачам диссертации и 5 практических рекомендаций, имеющих четкую клиническую направленность. Представленные выводы и практические рекомендации строго обоснованы, что обусловлено репрезентативностью обследованной выборки больных и

использованием современных методов исследования и статистического анализа.

Диссертация написана хорошим литературным языком, добротно оформлена и наглядно иллюстрирована. Замечаний к диссертации нет.

Автореферат диссертации изложен на 48 страницах, написан в классическом стиле. Автореферат и опубликованные автором 45 научных работ (в т. ч. 36 в журналах, входящих в перечень ВАК российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций) полностью соответствуют положениям диссертации. Замечаний к автореферату нет. Материалы диссертации доложены на научных форумах анестезиологов и реаниматологов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа О.А. Гребенчикова “Аnestетическая органопротекция севофлураном в некардиальной хирургии”, представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, посвященную решению важной для анестезиологии-реаниматологии проблемы – улучшению результатов хирургического лечения больных с высоким риском кардиальных и церебральных осложнений, путем экспериментального обоснования и модификации методики ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана, предполагающую реализацию феномена анестетического прекондиционирования при некардиохирургических операциях. Работа выполнена на современном методическом уровне и имеет несомненное научное и практическое значение, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а Гребенчиков Олег Александрович

достоин присвоения ему искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология».

Отзыв дан в Диссертационный совет Д 001.059.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии».

18.10.2017

Официальный оппонент:

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук,

профессор,

Заслуженный деятель науки РФ

Заслуженный врач РФ,

заведующий отделением

реанимации и интенсивной терапии II

ФГБНУ “Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского”

А. А. Еременко

Адрес официального оппонента:

119991, Москва, Абрикосовский пер., дом 2

Тел. +7(499)24665881

E-mail: aeremenko54@mail.ru

Подпись член-корр. РАН, д.м.н., профессора А.А. Еременко заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ “РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского”,

Доктор медицинских наук



П.М. Богопольский