

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, заведующего Центром анестезиологии-реаниматологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно – практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» на диссертацию
Гребенчикова 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.

Профилактика кардиальных и церебральных осложнений при экстракардиальных оперативных вмешательствах у больных высокого риска, в том числе пожилого и старческого возраста, относится к наиболее актуальным проблемам современной анестезиологии-реаниматологии. На сегодняшний день сохраняется достаточно высокая периоперационная заболеваемость и летальность от сердечно-сосудистых осложнений и это несмотря на достижения в обеспечении надежного мониторинга жизненных функций пациентов и большом прогрессе в техническом оснащении оперативных вмешательств. Данные современной литературы подтверждают, что частота таких осложнений может превышать 10%, являясь не только причиной госпитальной летальности, но и приводя к последующей после госпитализации инвалидизации больных и повышению риска отдаленной летальности. В последнее время внимание анестезиологов привлекла проблема значительно хуже исследованная – это проведение анестезии пациентам, которые перенесли ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки в анамнезе. На сегодняшний день в России число больных, перенесших инсульт превышает 1,2 миллиона человек. Необходимо

признать, что проведение анестезиологического пособия пациентам с высоким риском кардиальных и церебральных осложнений, является серьезной проблемой для мирового анестезиологического сообщества. Исходя из современных научных данных, возможно, что использование метода ингаляционной индукции и поддержания анестезии севофлураном поможет реализации в реальных клинических условиях специфической кардио- и церебропroteкции в некардиальной хирургии. На современном этапе развития нашей специальности нет данных о клинической значимости анестетической органопroteкции севофлураном в некардиальной хирургии у больных высокого риска на различных этапах периоперационного и госпитального периодов.

Таким образом, необходимо признать, что диссертационная работа О.А. Гребенчикова “Аnestетическая органопroteкция севофлураном в некардиальной хирургии”, является актуальной в научном и практическом смысле для анестезиологии и реаниматологии на современном этапе ее развития.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций.

Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне и имеет значительный по объему и проведенным исследованиям, включая такой современный метод исследования, как вестерн-иммуноблотинг, экспериментальный (230 лабораторных животных) материал. Для изучения клинического материала (308 пациентов пожилого возраста, оперированных в плановой некардиальной хирургии) были использованы современные методы исследования, которые соответствовали поставленным задачам. Дизайн исследования грамотно составлен и соответствуют поставленным задачам.

Необходимо отметить хорошее знание автором современных методов статистического анализа, которое что убедительно подтверждает обоснованность полученных им результатов.

Большой объем экспериментальных исследований и клинических наблюдений, высокий методологический и методический уровень диссертационной работы, тщательный анализ результатов исследования позволяют дать высокую оценку **научной достоверности** положений и выводов диссертации. Выводы диссертации логично следуют из полученных результатов, и их научно-практическое значение не вызывает сомнений, а рекомендации имеют четкую клиническую направленностью, что, как представляется, имеет важное значение для практической работы врача анестезиолога-реаниматолога.

Научная новизна.

Впервые в исследовании Гребенчикова Олега Александровича на экспериментальной модели тотальной ишемии и реперфузии убедительно доказаны нейропротекторные свойства севофлурана, о чем свидетельствует уменьшение неврологического дефицита и увеличение выживаемости нейронов в полях С1, С4 гиппокампа и клетках Пуркинье мозжечка по сравнению с анестезией хлоралгидратом. Автор показал, что защитные эффекты севофлурана реализуются через увеличение фосфорилирования гликоген синтетазы киназы-3 β (ГСК- 3 β) в гомогенатах головного мозга крыс. В результате проведенного диссертационного исследования автор доказал, что предварительная введение севофлурана, в дозе не менее 1,5 МАК, уменьшает гибель нейронов у животных в исследованных областях головного мозга в результате ишемии и реперфузии. Изучение динамики содержания ГСК- 3 β в гомогенатах миокарда и головного мозга позволило автору выбрать оптимальный режим подачи севофлурана и изучить влияние пропофола на защитные эффекты севофлурана. Полученные

экспериментальные данные позволили модифицировать методику ингаляционной индукции и поддержания анестезии (ИИПА), что позволило реализовать кардиопротекторные и нейропротекторные эффекты севофлурана в клинической практике и уменьшило частоту и выраженность осложнений в периоперационном периоде у пациентов с высоким кардиальным и церебральным риском.

Практическая значимость.

В работе Гребенчикова Олега Александровича доказана клиническая значимость анестетической органопroteкции севофлураном в некардиальной хирургии у пожилых пациентов с высоким риском осложнений в периоперационном периоде. Разработанная автором методика ИИПА севофлураном 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 на основе пропофола и фентанила. Выбор метода ингаляционной индукции поддержания анестезии на основе севофлурана и обязательный мониторинг церебральной оксиметрии рекомендованы для проведения анестезии пациентам, перенесшим инсульт или транзиторные ишемические атаки. Проведенные в диссертации исследования позволили сделать важное для практики заключение, что реализация органопротекторных свойств севофлурана у пациентов с высоким риском осложнений в некардиальной хирургии возможна при использовании методики ИИПА на протяжении всего периода операции в дозе не меньшей, чем 1 МАК.

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. Материал диссертации хорошо иллюстрирован 65 рисунками и 22 таблицами.

Во **введении** автор обосновывает актуальность темы исследования, предельно конкретно формулирует цель и задачи диссертации, представляет основные научно-практические положения, выносимые на защиту.

Глава 1 представляет аналитический обзор литературы по изучаемой проблеме. Автор приводит современное определение анестетической органопroteкции, рассматривает ее различные варианты, детально описывает молекулярные механизмы реализации изучаемого феномена и его связь с ишемическим прекондиционированием. Представлена неоднозначность имеющихся данных по изучаемой проблеме. Таким образом, аналитический обзор литературы убедительно обосновывает актуальность темы диссертации, ее цель и задачи.

Глава 2 описывает материалы и методы экспериментального и клинического разделов исследований. Автором подробно описаны современные и информативные методы экспериментального исследования, включая методику вестерн-иммуноблотинга и протокол морфометрического анализа изучаемых областей головного мозга крыс. В главе также содержится клиническая характеристика обследованных пациентов, подробно изложены критерии включения и исключения и методы клинического исследования: анализ периоперационного периода у пожилых пациентов в некардиальной хирургии, анализ периоперационного периода у пациентов высокого кардиального риска и пациентов с высоким риском церебральных осложнений. Дизайн этой части диссертационной работы хорошо представлен и подробно описаны использовавшиеся методы исследований. Материалы главы демонстрируют высокий методологический и методический уровень работы и позволяют считать полученные результаты убедительными с позиций доказательной медицины. Есть некоторые несущественные

замечания: не представлены данные о методе определения фракции изгнания и сердечного выброса, некоторые таблицы дублируются рисунками, не несущими дополнительной информации. Принципиальных замечаний нет.

В главе 3 представлены результаты собственных исследований автора, которые хорошо иллюстрированы качественно выполненными рисунками информативными таблицами.

В подглавах 3.1.1-3.1.5 представлены результаты экспериментальных исследований. Автором 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, а пропофол, введенный в дозе 5 мг/кг за 15 минут до инсуффляции севофлурана полностью отменяет его эффект на содержание фосфо-ГСК-3β. Автором доказано, что прекондиционирование севофлураном при моделировании тотальной ишемии-реперфузии в течении 10-минут позволяет улучшить неврологические исходы у крыс, которые оценивались по «суммарному неврологическому дефициту» и улучшить их общее состояние, которое оценивалось по приросту массы тела. Автором впервые доказаны нейропротекторные свойства анестетического прекондиционирования севофлураном, которые убедительно доказывает способность «выживать» нейронам Пуркинье мозжечка на 8,8%, пирамидным нейронам поля CA1 гиппокампа на 25,3% и поля CA4 гиппокампа на 14,2%, по сравнению с эталонным наркозом хлоралгидратом.

Глава хорошо иллюстрирована рисунками и таблицами, результаты исследований подвергнуты обсуждению и анализу. Исследование нейропротекторных свойств севофлурана на модели клинической смерти выполнено впервые и имеет большое значение для фундаментальной науки

В подглавах 3.2.–3.5. представлены результаты клинических исследований. С одной стороны, автором на значительном объеме

клинического материала показано, что в общей популяции пациентов выбора метода анестезии не влияет на частоту эпизодов ишемии миокарда, повышение уровня тропонина Т, госпитальную и годовую летальность. С другой стороны, автор убедительно демонстрирует, 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.** представлены материалы, которые убедительно доказывают клиническую значимость анестетической органопротекции севофлураном в некардиальной хирургии. Это улучшение композитного исхода, который свидетельствует о снижении частоты развития неблагоприятных событий (инфаркт, инсульт, годовая летальность) в группе ИИПА по сравнению с группой ТВА,

В **заключении** диссертации автор подводит итоги выполненным комплексным исследованиям и констатирует, что разработанные в эксперименте принципы применения севофлурана, помогли найти подходы к разработке методики ИИПА севофлураном у больных с высоким риском осложнений в некардиальной хирургии, которая позволила реализовать его органопротекторные свойства и достичь поставленной цели – улучшить результаты оперативного лечения.

В результате проведенной работы были сформулированы 7 выводов, которые соответствуют целям и задачам диссертационного исследования и 5 практических рекомендаций, имеющих конкретную клиническую направленность. Представленные соискателем выводы и практические

рекомендации обоснованы значительным экспериментальным и клиническим материалами исследований и использованием современных методов статистического анализа.

Диссертация написана хорошим литературным языком, хорошо оформлена и иллюстрирована. Есть некоторые незначительные погрешности в пунктуации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Автореферат диссертации написан в классическом стиле и изложен на 48 страницах, Автором опубликовал 45 научных работ по теме диссертации (в т. ч. 36 в журналах, входящих в перечень ВАК российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций), обзор которых позволяет сделать вывод о том, что основные результаты диссертационного исследования полностью раскрыты в опубликованных работах. Замечаний к автореферату нет. Результаты диссертации доложены на самых значимых научных конференциях и конгрессах анестезиологов и реаниматологов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Таким образом, диссертационная работа **О.А. Гребенчикова** “Аnestетическая органопroteкция севофлураном в некардиальной хирургии”, представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, посвященную решению важной для анестезиологии-реаниматологии научной 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 некардиальных операциях. Работа выполнена на современном методическом уровне и имеет несомненное научное и практическое значение, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных

степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №.335), 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».

20.11.2017

Заведующий Центром анестезиологии-реаниматологии
**Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города
Москвы** «Московский клинический научно – практический центр им. А.С.
Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»,
доктор медицинских наук

В.В. Субботин

Подпись Субботина В.В. «заверяю»

Ученый секретарь

**Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города
Москвы** «Московский клинический научно -практический центр им. А.С.

Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»,
кандидат медицинских наук

 Т.А. Косачёва

Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Тел: 8 (495) 304-30-39

<https://www.mknc.ru>