

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой анестезиологии-реанимации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Яворовского Андрея Георгиевича 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 темы

Ишемические повреждения миокарда и ЦНС — наиболее частые и наиболее грозные осложнения периоперационного периода, а профилактика и лечение указанных осложнений является едва ли не главной задачей для любого анестезиолога. Так, наиболее грозные заболевания сердечно-сосудистой системы инсульт и инфаркт — суть локальный некроз ткани мозга и миокарда, вызванные циркуляторной гипоксией. Ишемия миокарда — основная причина заболеваемости и летальности после хирургических операций. Более чем половина из 40000 смертей после оперативных вмешательств в США, обусловлена кардиальными причинами. Анестезиологами достаточно давно выделяется группа пациентов, требующая предельного внимания и отличительной особенностью которой является высокий риск развития кардиальных осложнений. Вместе с тем не менее актуальной, но неоправданно обойденной вниманием, представляется проблема анестезиологического обеспечения пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ). Рост числа инсультов головного мозга среди трудоспособного населения нашей страны является на данный момент

одним из самых острых вопросов отечественного здравоохранения. Очевидно, что больные с ЦВЗ требуют не менее серьезного внимания анестезиолога, чем пациенты с коронарной недостаточностью. Если говорить о «цель-ориентированной» анестезии (по аналогии с «цель – ориентированной терапией»), то ключевыми параметрами, помимо летальности, по-видимому, должны стать нейро-психическая реабилитация после анестезии.

Проблема защиты органов и тканей от повреждающего действия операционной травмы существовала всегда, но стала особенно актуальной последние 15–20 лет, после появления достаточно безопасных методов анестезии. Гипотермия, фармакологическая кардиоплегия – пожалуй, первые варианты решения некоторых частных случаев обозначенной проблемы. Анестетическая органопroteкция, в основе которой лежит феномен прекондиционирования органов и тканей в результате предварительного воздействия галогенсодержащих анестетиков, — ещё один многообещающий метод периоперационной защиты. Механизм ишемического повреждения/противоишемической защиты, по-видимому, универсален, в том смысле, что не зависит от органа и ткани, подвергнутой изучению. В эксперименте накоплено достаточное количество данных об эффективности анестетического прекондиционирования для защиты кардиомиоцитов (миокарда), нейронов (ЦНС), гепатоцитов (печени) и т.д. Конечно, остается еще много нерешённых вопросов и здесь, но критический пул данных, полученных в эксперименте, позволяющих рассчитывать на клиническую значимость обнаруженного феномена, по-видимому, накоплен. Однако, результаты, полученные в клинике, не столь однозначны, и, наряду с публикациями о снижении количества осложнений и летальности в группе больных с ингаляционной анестезией (ИА), имеется не меньшее количество работ, авторы которых не находят существенной разницы между группами ингаляционной и тотальной внутривенной анестезии (ТВА) по обсуждаемым критериям. Возникает резонный вопрос: в чем же кроется причина подобных

различий, и почему столь убедительные экспериментальные данные выглядят совсем не столь однозначно при переходе от эксперимента к клиническим исследованиям?

Ответ на поставленные вопросы во многом найден в диссертационном исследовании О.А. Гребенчика «Аnestетическая органопротекция севофлураном в некардиальной хирургии». Автором разработан патогенетически обоснованный метод применения севофлурана в составе ингаляционной индукции и поддержания анестезии, что позволило реализовать его органопротекторный эффект в некардиальной хирургии у пациентов с высоким риском церебральных и кардиальных осложнений.

Полученные важные результаты в диссертационной работе О.А. Гребенчика «Аnestетическая органопротекция севофлураном в некардиальной хирургии», делают ее чрезвычайно актуальной на современном этапе развития анестезиологии и реаниматологии.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Работа основана на анализе результатов экспериментального исследования (230 лабораторных животных), обследования и лечения 308 пациентов пожилого возраста, оперированных в плановой некардиальной хирургии, что в количественном отношении является вполне достаточным для получения обоснованных выводов. Исследование методически правильно спланировано. Достоверность полученных в диссертации результатов несомненна, что определяется количеством наблюдений и репрезентативностью исследованной выборки, высоким методическим уровнем регистрации и статистического анализа данных, выполненного с использованием общепринятых методик и современных компьютерных программ. Статистическая обработка данных выполнялась в программе Statistica 10.0. Для сравнения нормально распределенных количественных величин применялся дисперсионный анализ (t -критерий Стьюдента). Для сравнения количественных величин с ненормальным распределением

использовался U-критерий Уитни-Манна. Для сравнения качественных показателей использовались критерий χ^2 , либо точный критерий Фишера.

Для анализа показателей повторных измерений с ненормальным распределением применялись ранговый дисперсионный анализ по Фридмену и парный тест Вилкоксона. Средние значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим со стандартным отклонением, а ненормально распределенных — медианой с межквартильным интервалом. Различия принимались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Выполненный на высоком методическом уровне большой объем экспериментальных исследований, тщательно выполненные и научно осмыслиенные на достаточном количестве пациентов клинические исследования дают основания высоко оценить **научную достоверность** положений и выводов диссертации.

Научная новизна диссертационной работы Гребенчикова Олега Александровича не вызывает сомнений. Автором впервые на экспериментальной модели клинической смерти продемонстрированы нейропротекторные свойства ингаляционного анестетика севофлурана, благодаря оригинальным методикам оценки неврологического дефицита и морфо-метрического анализа оценки выживаемости нейронов в чувствительных к гипоксии полях C1, C4 гиппокампа и клетках Пуркинье мозжечка. В диссертационном исследовании впервые показана центральная роль фермента ГСК-3 β для реализации молекулярных механизмов нейропroteкции, связанной с использованием севофлурана, что имеет важное научное значение. Автором установлено, что экспозиция севофлурана в течении 15 минут в дозе, не менее 1,5 МАК, уменьшает гибель нейронов у животных в результате моделирования клинической смерти. Динамика содержания фосфорилированной формы ГСК-3 β в гомогенатах миокарда и головного мозга позволила выбрать оптимальный режим подачи севофлурана и доказать, что пропофол отменяет анестетическую

органопroteкцию в изученных тканях у экспериментальных животных. Экспериментальные данные позволили автору модифицировать методику ингаляционной индукции и поддержания анестезии (ИИПА), и реализовать в клинической практике кардио- и нейропротекторные эффекты севофлурана, доказательством, чего явилось уменьшение частоты и выраженности осложнений в периоперационном периоде у пациентов с высоким риском развития кардиальных и церебральных осложнений.

Практическая значимость исследования Гребенчикова Олега Александровича, прежде всего, состоит в доказательстве клинической значимости анестетической органопroteкции севофлураном в некардиальной хирургии у больных с высоким риском осложнений в периоперационном периоде. Методика ИИПА, модифицированная автором, позволила уменьшить частоту случаев периоперационной ишемии миокарда и снизить уровень тропонина Т в послеоперационном периоде по сравнению с пациентами у которых применялась методика ТВА на основе пропофола и фентанила. Автором разработаны конкретные клинические рекомендации по проведению анестезии пациентам, перенесшим в анамнезе инсульт или транзиторные ишемические атаки. Метод ингаляционной индукции поддержания анестезии на основе севофлурана и мониторинг церебральной оксиметрии являются основными факторами, которые позволяют уменьшить частоту послеоперационного делирия, а тест на содержание белка S100b в крови в раннем послеоперационном периоде может быть использован для оценки риска развития послеоперационного делирия. Автор на достаточном клиническом материале доказал, 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 менее 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 246 зарубежных публикаций. Материал диссертации представлен в 22 таблицах и 65 рисунках.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, правильно определены цель и задачи для ее решения, показана научная новизна и практическая значимость выполненной работы.

В первой главе представлен обзор данных литературы, который даёт всестороннее описание рассматриваемой в диссертации проблемы — клинической значимости выбора метода анестезии у пожилых больных с высоким риском развития кардиальных и церебральных осложнений. Представлены основные аспекты патогенеза ишемического и реперфузионного повреждения миокарда и освещены механизмы анестетического прекондиционирования галогенсодержащими анестетиками. Изложенный материал обосновывает актуальность диссертационного исследования, его цель и задачи.

Вторая глава традиционно посвящена описанию материалов и методов исследования. В 5 подглавах описан дизайн различных этапов экспериментального исследования. Автор подробно описывает методы исследования, разделение животных на группы, а также протокол морфологического исследования, который основан на современном и информативном методе морфо-метрического анализа. Далее в главе подробно дана характеристика исследуемых выборок больных. Приведены описания клинико-инструментальных методов, использованных в работе. Описан статистический анализ полученных данных. Всего обследовано 308 пациентов, отобранных в соответствии с критериями включения и исключения, рандомизированных на две группы в зависимости от метода общей анестезии. Материалы главы свидетельствуют о высоком методологическом и методическом уровне работы, дают основания считать полученные результаты обоснованными с позиций доказательной медицины.

В третьей главе представлены непосредственные результаты собственных исследований и их обсуждение. В подглавах 3.1.1-3.1.5 описаны результаты экспериментальных исследований. Автором показал, 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 экспериментально доказано, что анестетическое прекондиционирование севофлураном уменьшает гибель нейронов Пуркинье мозжечка на 8,8%, пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа на 25,3% и поля CA4 гиппокампа на 14,2%, что безусловно подтверждает нейропротекторные выбранной методики анестезии. Впервые показано участие фермента ГСК-3 β в реализации молекулярных механизмов органопroteкций, вызванной использованием севофлурана, что имеет важное научное значение.

В подглавах 3.2.-3.5. описаны результаты клинических исследований. Проведенная сравнительная оценка методов анестезии показала, что 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.

Подглава 3.5. представляет материалы, которые показывают снижение частоты развития неблагоприятных событий (инфаркт, инсульт, годовая летальность) в группе пациентов с ИИПА на основе севофлурана по сравнению с группой ТВА на основе пропофола и фентанила, что доказывает клиническую значимость анестетической органопroteкций в некардиальной хирургии.

Заключение диссертации полно отражает суть работы, акцентируя внимание на основных ее положениях, автор ясно и конкретно излагаемого

материала, подводятся итоги исследования. Выводы сформулированы логично и четко, практические рекомендации составлены конкретно и могут быть успешно реализованы в повседневной практике. Кроме того, результаты диссертационного исследования могут быть успешно использованы в системе последипломного обучения врачей анестезиологов-реаниматологов.

Диссертация написана грамотным научным языком. Материал изложен тщательно и объемно. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Автореферат диссертации изложен на 48 страницах, написан в классическом стиле. Замечаний к автореферату нет. 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

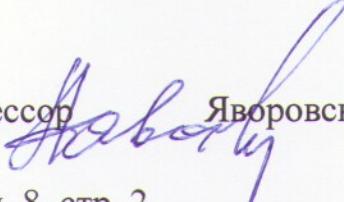
Диссертационная работа О.А. Гребенчика «Аnestетическая органопротекция севофлураном в некардиальной хирургии», является законченным научно-квалификационным трудом, посвященным решению важной для анестезиологии-реаниматологии научной проблемы — улучшению результатов хирургического лечения больных с высоким риском осложнений, путем экспериментального обоснования и модификации методики ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана 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 ученых 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”

«15» ноябрь 2017 г.

Заведующий кафедрой
анестезиологии-реанимации
ФГАОУ ВО «Первый
Московский государственный
медицинский университет им.
И.М. Сеченова» Министерства
здравоохранения РФ

доктор медицинских наук, профессор  Яворовский Андрей Георгиевич

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Тел.: +7(499)2481277 _____ Факс:+7(499)2480703 _____

E-mail: yavor@bk.ru

Подпись д.м.н., профессора Яворовского А.Г. заверяю

