

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента **Солодова Александра Анатольевича** на диссертацию Румянцевой Марины Викторовны на тему «Дифференцированное использование альфа2-адреноагонистов в структуре анестезиологического пособия у нейроонкологических больных», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Актуальность исследования

Нейроонкология является одним из наиболее динамично развивающимся разделов медицины. Возникнув на стыке онкологии, нейрохирургии и неврологии, это направление объединило в себе наиболее успешные наработки и достижения в диагностике и лечении пациентов с опухолями головного и спинного мозга. За последние годы количество таких пациентов прогрессивно увеличивается, что связывают как с ростом числа онкологических заболеваний в популяции населения страны, так и с улучшением качества скрининга и диагностики онкологической патологии. Многие пациенты требуют хирургического лечения. Наличие высокотехнологичного оборудования позволяет совершенствовать микрохирургическую технику и выполнять наиболее сложные операции, в том числе при труднодоступных опухолях головного мозга. Одновременно с увеличением числа и сложности выполняемых нейрохирургических вмешательств возрастают требования к качеству анестезиологического пособия во время операций. Основной задачей анестезиолога является обеспечение безопасности и комфорта пациента во время оперативного вмешательства, предупреждение возможных нежелательных реакций и осложнений. Для этого применяют современные протоколы ведения

анестезии, методы интраоперационного мониторинга, в том числе нейрофизиологического, который позволяет выявить самые ранние признаки изменения состояния пациента во время операции на головном или спинном мозге. Пациенты с опухолями головного мозга имеют свои особенности, которые необходимо учитывать при выборе тактики анестезиологического пособия: возможное нарушение механизма ауторегуляции мозгового кровотока, повышенное внутричерепное давление, высокий риск развития специфических вегетативных реакций при удалении опухоли, необходимость применения при некоторых локализациях опухоли положения с поднятым головным концом или «сидя» на операционном столе.

Важнейшим фактором безопасной анестезии является обеспечение адекватной перфузии и оксигенации головного мозга в условиях реализации необходимого уровня обезболивания. Для поддержания необходимой оксигенации во время наркоза у пациента применяют протезирование дыхательных путей и респираторную поддержку. Ключевым компонентом поддержания эффективной церебральной перфузии выступает стабильность системной гемодинамики. Низкое артериальное давление повышает риск формирования вторичной ишемии головного мозга, а высокое артериальное давление грозит внутричерепным кровотечением в периоперационном периоде. Для обеспечения стабильности гемодинамики подбирают безопасные и эффективные дозы анестетиков, применяют инфузионную терапию, при необходимости симпатомиметики. Адренергическая система занимает центральное место в поддержании гомеостаза организма. Альфа2-адренорецепторы широко распространены в организме человека, а альфа2-адреноагонисты имеют множество положительных органных эффектов. Альфа2-адреноагонисты обладают специфичностью к морфофункциональным структурам головного мозга с возможностью создания эффекта каудализации центральной нервной системы, что делает их перспективной группой препаратом для нейроанестезиологии.

Все вышеизложенное, подтверждает актуальность темы настоящего

диссертационного исследования и свидетельствует о его высокой научной и практической значимости. Исследование М.В. Румянцевой представляет большой интерес для практической медицины. Результаты работы могут быть использованы во время различных операций на головном мозге, в том числе при нейрохирургии тяжелой черепно-мозговой травмы и нетравматических внутричерепных кровоизлияниях.

Научная новизна исследования

Впервые показано стабилизирующее влияние дексметомидина на центральную и периферическую гемодинамику и определена его оптимальная доза для анестезиологического обеспечения нейроонкологических операций. Авторами впервые продемонстрировано, что основные изменения гемодинамики связаны с началом введения альфа2-адреноагониста и наблюдаются только на начальных этапах анестезии и операции. При использовании клонидина на протяжении всего периода анестезии отмечается центральный симпатолитический эффект. Впервые подтверждено при помощи методов измерения показателей системной гемодинамики, что при внутривенном введении дексметомидина на начальных этапах возникает периферический сосудосуживающий эффект с более высокими средним артериальным давлением и системным сосудистым сопротивлением, а на последующих этапах — центральный симпатолитический эффект.

Практическая значимость исследования

В работе продемонстрирована безопасность применения протокола анестезии, включающего введение альфа2-адреноагонистов — клонидина и дексметомидина. Благодаря проведенной сравнительной оценке влияния альфа2-адреноагонистов на показатели периферической и центральной гемодинамики при нейроонкологических операциях определена оптимальная доза дексметомидина для максимальной нейровегетативной стабильности при условии сохранности вегетативных реакций в ответ на хирургические

манипуляции. Показано, что применение дексмедетомидина является полноценной альтернативой методике применения клонидина при нейроонкологических операциях. Проведенное исследование расширяет имеющиеся представления о возможностях повышения безопасности пациента во время выполнения нейрохирургических операций на головном мозге.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций и достоверности полученных результатов

Каждая из сформулированных автором задач обоснована теоретически и логично вытекает из цели исследования. Достоверность результатов не вызывает сомнений, что обусловлено рациональным дизайном исследования, большим количеством клинических наблюдений, корректным разделением на группы. Диссертационная работа выполнена на основании применения высокотехнологичных клинических и инструментальных методов диагностики, интраоперационного мониторинга, современных протоколов анестезиологического пособия. Методы статистического анализа, использованные в исследовании, являются проверенными и обеспечивают высокую достоверность результатов. Румянцева М.В. в своей работе использовала соответствующие задачам методы исследования, что позволило логично обосновать полученные результаты, выводы и практические рекомендации.

Общая характеристика работы и оценка её содержания

Диссертационная работа Румянцевой М.В. изложена на 127 страницах машинописного текста и включает в себя введение, 3 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы, в котором представлено 48 отечественных и 93 иностранных источников и список иллюстративного материала. Диссертация содержит 42 таблицы и 3 рисунка. Работа

сконструирована в классическом стиле, оформление соответствует требованиям ВАК.

Во введении аргументирована актуальность проблемы, определены цель и задачи исследования. Компактно представлены научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, реализация полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, четко сформулированы. Следует отметить, что автор, кроме сбора и анализа материала, принимала непосредственное участие в отборе пациентов и проведении 90% анестезиологических пособий. Результаты диссертационной работы были представлены на многочисленных отечественных и международных конференциях.

Первая глава представляет собой обзор литературы, где автор подробно показала основные проблемы обеспечения безопасности пациента во время нейрохирургических вмешательств на головном мозге. Данный раздел занимает практически четверть от всего печатного объема диссертационной работы. Большое внимание было уделено эпидемиологии опухолей мозга, истории нейрохирургии и нейроконкологии. Исторические моменты перемежаются с фактами и результатами международных исследований на данную тему. Интересным разделом обзора литературы является часть, посвященная физиологическим процессам и адаптационным рефлексам центральной нервной системы, которые могут создавать сложности для пациента во время операции. Акцент закономерно сделан на адренергическую систему и альфа2-адренорецепторы, влиянию на которые посвящена диссертационная работа. Выделены вегетативные реакции 1 типа, обусловленные ответом на хирургические манипуляции в полости черепа, и вегетативные реакции 2 типа, связанные с активацией альфа2-адренорецепторов. В основе ВР 2 типа лежит значительное повреждение мозга, которое является следствием относительной или абсолютной гипоперфузии с раздражением срединных структур и развитием гиперкатехоламинемии. Автором разобраны основные особенности

анестезиологического обеспечения при нейроонкологических операциях, в том числе опыт применения и наработки клинического использования альфа2-адреноагонистов в структуре анестезии. Хочу отметить большое внимание автора к достижениям представителей отечественной школы анестезиологии и реаниматологии.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. Работа выполнена в дизайне одноцентрового проспективного исследования, в которое вошло 118 пациентов, оперированных в плановом порядке по поводу интракраниальной опухоли. Представлены критерии отбора пациентов с исследованием, принципы разделения их на группы. В первую группу были включены пациенты, которым в структуре анестезиологического пособия применяли клонидин, во вторую и третью группу – пациенты с дексметомидином в средней и уменьшенной в два раза дозе препарата. Подробно описаны характеристика пациентов, методы клинического контроля и интраоперационного мониторинга, на основании которых оценивали эффекты альфа2-адреноагонистов. Автором пошагово представлена информация об основных этапах выполняемых операций и применяемой анестезии, а также показатели, оцениваемые в ходе исследования. Завершает главу описание использованных методов статистической обработки данных.

Третья глава представляет наибольший интерес, так как в ней сконцентрировано описание результатов собственного исследования. Первая часть главы посвящена оценке гемодинамических эффектов применения клонидина среди пациентов, оперированных в положении лежа и «сидя». Автор предположила возможные изменения гемодинамики вследствие постуральных реакций. Все пациенты имели высокий риск анестезии, III-IV степени по шкале ASA, кровопотеря для таких операций была низкая (менее 15% от объема циркулирующей крови).

Для оценки состояния пациентов применяли стандартные методы интраоперационного мониторинга, биспектральный индекс, а также у

некоторых больных осуществляли инвазивный контроль системной гемодинамики. Дополнительно был использован индекс Кердо, который достаточно интересен, но не является традиционным методом оценки реакций организма. В обзоре литературы можно было осветить этот вопрос, с указанием чувствительности и специфичности индекса Кердо в клинической практике. Автором закономерно зафиксировано снижение артериального давления и нарастание частоты сокращений сердца после индукции анестезии. Такие реакции происходили несмотря на предоперационную инфузию кристаллоидных растворов в объеме 1000 мл и применение клонидина. По данным транспульмональной термодилуции у пациентов были зафиксированы низкий сердечный индекс, индекс глобального конечно-диастолического объема сердца, а также рост периферического сосудистого сопротивления на этапах после индукции и проведения анестезии. Вариабельность ударного объема сердца также была увеличена. То есть у пациентов были выявлены признаки низкой преднагрузки и компенсаторное повышение постнагрузки сердца. На мой взгляд, эти реакции связаны со скрытой гиповолемией у обследованных пациентов, которая проявлялась после введения анестетиков, оказывающих вазоплегическое действие. Возможно, таким пациентам нужна более тщательная предоперационная подготовка с адекватной и равномерной инфузионной терапией в течение нескольких дней. Учитывая плановый характер и сложность операций такая тактика вполне возможна. Похожие тенденции наблюдали и в других группах обследованных пациентов, которым использовали различные дозы дексметомидина. Для удобства интерпретации результатов исследования предпочтительно в разделе материалы и методы указать нормальные значения исследуемых показателей, особенно большому числу параметров транспульмональной термодилуции.

Результаты исследования подкреплены клиническим примером, который, на взгляд автора, отражает обозначенные тенденции. Пример снабжен подробным описанием состояния пациента, использованными

методами диагностики, хирургического лечения и анестезиологического пособия. Представлена карта течения анестезии, на основании которой можно зафиксировать проявления вегетативной реакции и гемодинамические изменения во время периоперационного периода.

Вторая часть третьей главы посвящена результатам применения дексмедетомидина в стандартной дозе. Автором выявлен более выраженный прессорный эффект после введение препарата до этапа индукции анестезии. Это проявилось в более высоком артериальном давлении и снижении ЧСС. Введение анестетиков нивелировало прессорный эффект, было отмечено снижение среднего артериального давления по сравнению с исходными значениями и рост частоты сокращений сердца. Применение дексмедетомидина на начальных этапах операции позволило не допустить значимого снижения артериального давления после индукции в анестезию. Возможно, этот эффект был сохранен во время всего оперативного вмешательства. По данным транспульмональной термодилуции были выявлены похожие тенденции, как и в первой группе обследованных пациентов. Значения индексированного общего периферического сопротивления имели большие значения, на некоторых этапах операции превышали верхнюю границу нормы практически в два раза. Вероятно, такая динамика была обусловлена как компенсаторным повышением постнагрузки для компенсации низкой преднагрузки сердца, а также прессорным эффектом после введения дексмедетомидина. В связи такими эффектами авторы решили использовать меньшие дозы этого препарата в структуре анестезиологического пособия. Пациенты, которые получили дексмедетомидин в дозе в два раза меньше были объединены в третью группу обследованных больных. Вторая часть третьей главы также оснащена клиническим примером с картой течения анестезии и подробным описанием процессов, происходящих с пациентом, иллюстрирующим качество вегетативных реакций и изменения показателей гемодинамики на фоне применение дексмедетомидина.

Третья часть третьей главы посвящена результатам применения исследуемого препарата в меньших дозах, для снижения выраженности прессорного гемодинамического эффекта без потери протекторных свойств. Закономерно, были получены результаты, свидетельствующие о более «мягкой» стратегии применения препарата – менее выраженный прессорный эффект в начале анестезии и меньшее угнетение показателей гемодинамики во время операции. Показатели системной гемодинамики имели сходную тенденцию с результатами измерения у пациентов 1 и 2 группы – снижен сердечный индекс, показатели преднагрузки сердца, повышена постнагрузка сердца, умеренно повышен индекс внесосудистой воды в легких. Для лучшей визуализации рекомендовал бы использовать в некоторых случаях графики, отражающие тенденции и динамику исследуемых показателей и полученные результаты. Интересный факт – у пациентов, которым применяли инвазивный мониторинг системной гемодинамики, показатели среднего артериального давления были ниже по сравнению с пациентами всех групп, которым гемодинамику оценивали неинвазивно. Раздел дополнен клиническим примером, отражающим ситуацию при использовании дексметомидина в уменьшенных дозах во время нейрохирургического вмешательства.

В четвертой и пятой частях третьей главы сконцентрирован анализ результатов исследования в сравнении между группами обследованных больных. На самом деле, очень удобно, что автор выделила для этого отдельный раздел диссертационной работы. Такой формат позволяет более сконцентрировано выявить закономерности и тенденции. Немного не хватает чуть более подробной интерпретации полученных результатов исследования, особенно в совокупности с клинической ситуацией и возможными патофизиологическими сценариями функционирования центральной нервной системы в стрессовой ситуации во время нейрохирургической операции. Представлен интересный анализ по частоте и выраженности вегетативных реакций во время хирургического лечения. Интересным дополнением могла быть статья информация, полученная при помощи интраоперационной

энцефалографии. Можно было бы выявить первые признаки формирования вегетативных реакций и эффективно реагировать для профилактики этих проявлений.

Завершает диссертационную работу раздел «*заключение*», который написан в очень хорошем стиле, компактен и конкретен, подводит закономерный итог проведенному исследованию. Выводы логично вытекают из полученных автором данных, соответствуют поставленной цели и задачам, отражают содержание и основные положения диссертационной работы. Практические рекомендации корректны и основаны на результатах проведенного исследования и могут быть применены в практической деятельности. Рекомендации можно расширить, добавив туда информацию о необходимости интраоперационного мониторинга гемодинамики с акцентом на определенные этапы анестезии, тем более такой материал в диссертационной работе представлен в большом количестве.

Автореферат отражает основное содержание диссертации, ключевые положения и выводы, его оформление соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования РФ. По теме исследования опубликованы 4 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Сформулированные в диссертационной работе выводы и практические рекомендации могут быть рекомендованы к практическому применению в отделениях анестезиологии и реанимации. Материалы диссертации могут быть рекомендованы к использованию в учебном процессе.

Замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работе нет и оценка ее положительна. В процессе изучения диссертационного исследования М.В. Румянцевой возникли вопросы для дискуссии во время публичной защиты:

1. Одним из критериев не включения пациентов в исследование указана гиперчувствительность к исследуемым препаратам. Как определяли наличие гиперчувствительности к клонидину и дексметомидину?

2. Локализация опухоли головного мозга и, соответственно, область выполнения операции влияют на выраженность и характер вегетативных реакций?

3. Можно ли при помощи оценки динамики показателей контроля биспектрального индекса (например, потребовавшей углубления наркоза) предположить о формировании вегетативной реакции и на основании этой модальности проводить профилактику и терапию таких осложнений?

Заключение

Диссертационная работа Румянцевой Марины Викторовны на тему «Дифференцированное использование альфа2-адреноагонистов в структуре анестезиологического пособия у нейроонкологических больных», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 Анестезиология и реаниматология является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная задача – повышение безопасности анестезиологического пособия при проведении нейроонкологических операций путем применения альфа2-адреноагонистов. По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости диссертация Румянцевой Марины Викторовны соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от

30.07.2014 г. № 723, от 01.10.2018 г. № 1168, с изм. от 26.05.2020),
предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук, а её автор достоин присуждения учёной
степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12.
Анестезиология и реаниматология.

Официальный оппонент:

Директор Научно-образовательного института клинической медицины им.
Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава
России; заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и
интенсивной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский
университет медицины» Минздрава России, доктор медицинских наук,
доцент

Солодов Александр Анатольевич

Подпись доктора медицинских наук, доцента Солодова А.А. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

Телефоны: +7 (495) 609-67-00

e-mail: info@rosunimed.ru

Сайт: <https://rosunimed.ru>

«31» 03 2025г