

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Белкина Андрея Августовича на диссертацию Куликова Александра Сергеевича на тему «Анестезиологические аспекты ускоренного послеоперационного восстановления в нейрохирургии», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 - анестезиология и реаниматология

Актуальность темы диссертации

Диссертация Куликова Александра Сергеевича посвящена важной и актуальной проблеме повышения эффективности нейрохирургического лечения за счет оптимизации нейроанестезиологического обеспечения. Традиционно считалось, что поддержание глубокого интра и послеоперационного метаболического покоя при вмешательствах на первичных регуляторных центрах обеспечивает максимальную защиту от осложнений в виде тошноты, рвоты (ПОТР), гемодинамических кризов, вторичного отека и т.д. Практика показала, что этот подход не спасает от указанных осложнений и добавляет новые: когнитивные нарушения, диссомнию, полимионейропатию, удлиняет сроки ИВЛ, повышает риск инфекционных осложнений и прочие компоненты так называемого синдрома «Последствий интенсивной терапии» (ПИТ-синдром). В дополнение к этому продленный нейромышечный блок в комбинации с глубокой седацией создают риск гиподиагностики собственно нейрохирургических осложнений в виде послеоперационных гематом и реперфузионного отека головного мозга. Идеология идеологии ускоренного послеоперационного восстановления (Enhanced Recovery After Surgery- ERAS), успешно внедряемая в общей хирургии, для

нейрохирургии теоретически приемлема, но не имеет конкретной реализации. Автор поставил задачу имплементации такой идеологии в плановой нейрохирургии. По сути, работа является обобщением проведённых автором ряда клинических исследований, посвящённых вопросам раннего пробуждения, анальгезии, контролируемой миорелаксации и профилактики ПОТР, что и определяет актуальность работы в целом.

Общая характеристика работы.

Представленная диссертация состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографии. Диссертация изложена на 225 страницах печатного текста и содержит 15 таблиц, и 44 рисунка. Список литературы включает 287 источников.

Во введении автор аргументированно обосновывает необходимость проведения исследования данной тематики в нейрохирургической практике. При этом рассматривает не только клинические, но и экономические аспекты проблемы.

Обзор литературы, представленный в первой главе, достаточно подробно анализирует современное состояние проблемы, избранной в качестве темы для исследования. Автор продемонстрировал педантичность в глубине анализа эволюции нейроанестезиологического пособия от «высокоинвазивного протектирования функций, которые пациент неспособен самостоятельно обеспечить в ходе операции» до «профилактики возможного снижения качества жизни в позднем послеоперационном периоде». Подвергается аргументированной критике преобладающая сегодня парадигма: источником послеоперационных осложнений является резкое повышение уровня метаболизма в мозговой

ткани при пробуждении после длительного периода пребывания пациента в условиях общей анестезии. Действуя в этой логике, хирург и анестезиолог стремятся дать оперированному мозгу дополнительное время для адаптации к новому состоянию интракраниальной системы и «спокойного» переживания периоперационного стресса. Причем иногда, речь может идти о нескольких часах или даже сутках. В действительности пролонгирование седации в течение нескольких часов ведет к увеличению потребления кислорода организмом пациента, а также более значительному росту уровня катехоламинов в крови. Иными словами, отложенная экстубация может сопровождаться более «взрывной» активизацией метаболизма с риском судорожного синдрома и выраженным устойчивым ростом артериального давления. Данный аспект особенно опасен, поскольку именно системная артериальная гипертензия в раннем послеоперационном периоде является одной из ведущих причин формирования послеоперационной гематомы, наряду с таким фактором, как гипокоагуляция. На фоне часто нарушенной ауторегуляции это приводит к увеличению мозгового кровотока, внутричерепного объема крови и ВЧД со всеми вытекающими из этого рисками. Таким образом, стремление к возможно раннему пробуждению пациента после плановой краниотомии, что и является неотъемлемым компонентом идеологии ERAS, представляется обоснованным и рациональным. Но практическая реализация ERAS в нейрохирургии возможна при реформировании подходов к самой анестезии, в частности выборе такой комбинации анестетиков, гипнотиков и релаксантов, при которой нейрохирург комфортно выполняет операционный план, а пациент пребывает в безопасности и максимально огражден от послеоперационных осложнений. Как следует из обзора, состояние разработанности элементов комплексного периоперационного нейроанестезиологического пособия

весьма неоднородно и нуждается в систематизации. Таким образом, литературный обзор в полной мере раскрывает причины выбора темы и предваряет цели и задачи рассматриваемого исследования. В рамках данной работы автор поставил перед собой задачу выяснить, какие анестезиологические подходы в плановой нейрохирургии способны помочь в реализации концепции ускоренного восстановления в условиях специализированной клиники с учетом современных потребностей системы здравоохранения, а также систематизировать актуальные доказательные данные в рамках создания синтетического алгоритма.

Во второй главе дана характеристика клинического материала и представлены методы исследования. Следуя логике создания синтетического алгоритма, автор определил этапы и точно сформировал дизайн каждого компонента комплексного исследования, начиная от протокола анестезии, контроля гемодинамики до профилактики ПОТР. Следует отметить, что выбор фармакологических средств и способы мониторинга соответствует наиболее современным подходам и отличаются высоким качеством аппаратного и клинического обеспечения. При подборе анальгетика автором применен подход с плацебо-контролем, что является большей редкостью в анестезиологических исследованиях и повышает их достоверность. Полноту и завершенность исследования обеспечивает предусмотренный дизайном клинико-экономический анализ эффективности разработанного синтетического алгоритма. Мощность каждой выборки соответствует поставленным целям. Статистический аппарат адекватен полученным результатам.

Исследование 1: в данное исследование в период с 2012 по 2016 годы было включено 80 пациентов: 40 из них общая анестезия в рамках проведения краниотомии в сознании проводилась на основе ингаляции ксенона, и 40 – на основе инфузии пропофола. Было показано выраженное

превосходстве ксенона перед пропофолом по скорости пробуждения, а также способности поддерживать более высокий уровень АД на фоне анестезии, вероятно, за счет меньшего подавления функциональной активности миокарда, что соотносится с данными, полученными при анализе эффекта ксеноновой анестезии в доклинических исследованиях на животных и клинических исследованиях в общей хирургии. В качестве модели была выбрана краниотомия в сознании по протоколу “asleep-awake-asleep (сон-пробуждение-сон)”. Задача была усложнена применением картирования речевых функций, причем даже у пациентов с афазией. Контраргументом достоинств ксенона оказалась крайне высокая цена. Автор объективно с клиническими иллюстрациями показал, что несмотря на то, что экономическая составляющая ксеноновой анестезии на сегодняшний день в большинстве случаев делает использование этого подхода экономически необоснованным, для отдельных категорий пациентов этот подход может быть чрезвычайно выгоден. В частности, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса применение ксенона позволяет преодолеть противопоказания для оперативного лечения. Таким образом, даже самый нейротропный ингаляционный анестетик ксенон не смог «одолеть» уверенно доминирующий в нейрохирургии пропофол. Неудивительно фиаско севофлурана, который естественно повышает ВЧД и маскирует судорожную активность, что делает его непривлекательным для плановой нейрохирургии. Возможно, результаты 1 главы не стали научным откровением, но сопоставление внутривенных и ингаляционных анестетиков при краниотомии в сознании является однозначным фундаментом создаваемого автором синтетического алгоритма.

Исследование 2 (глава 4) посвящена оптимизации регламента анальгезии. Автор представляет результаты нескольких тематических

трайлов с ответами на очень актуальные вопросы. Конкретно у 20 пациентов, обследованных по расширенному протоколу гемостаза, не получено доказательств негативного влияния лорноксикама, применяемого даже в значительных дозировках 24-32 мг/сутки, на систему гемостаза в первые несколько суток после перенесённой краниотомии в виде клинически значимой гипокоагуляции. Но все это справедливо при условии незначительной кровопотери. Поэтому эталоном послеоперационного обезболивания остался парацетамол.

При анализе целесообразности использования предоперационного или послеоперационного применения регионарной анестезии скальпа для профилактики болевого синдрома после супратенториальной краниотомии у 56 пациентов автор показал: в отличие от НПВС и опиоидных анальгетиков, регионарная анестезия, выполняемая с помощью современных местных анестетиков длительного действия (ропивакаин, левобупивакаин и т.д.) не обладает существенными побочными эффектами и позволяет не только снизить дозировки потребляемых опиоидов, но и добиться качественного послеоперационного обезболивания. Эти свойства дали автору основания для включения данной методики в синтетический алгоритм нейроанестезиологического пособия как основной вариант профилактики послеоперационной боли.

В исследовании 3 (глава 5) нет откровений, но есть тщательный анализ обширного материала, посвященного проблеме продленного нейромышечного блока. Говоря о безопасной анестезии с высоким уровнем сознания, нужно быть абсолютно уверенным в том, что неврологический статус пациента не извращен остаточной миорелаксацией, что само по себе является ятрогенной причиной многих неприятностей. На материале 80 пациентов автор проанализировал несколько факторов, влияющих на скорость элиминации миорелаксанта

(рокурония), и даже попытался выявить несколько определяющих вероятность аномального пролонгирования блока (возраст, ИМТ), но в результате пришел к разумному и вполне логичному выводу о том, что в свой синтетический алгоритм он включит TOF-мониторинг и фармакологическую реверсию нейромышечного блока.

Исследование 4 (глава 6) решает проблему подхода к интраоперационному управлению гемодинамикой. У 100 пациентов, разделенных на 5 групп, для предотвращения развития гипертензионных проявлений использованы в заранее определенном режиме дозирования адьювантные препараты: продленная инфузия дексмететомидина, группа плацебо, короткая инфузия на финальных этапах операции дексмететомидина, клонидина и эсмолола. Ключевым признаком сопоставления методик была различная частота развития эпизодов артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде, когда надежность достигнутого в конце операции гемостаза в ране еще остается не максимальной, а значит риск интракраниального кровотечения наиболее высок. На финише, естественно, побеждают α_2 -адреноагонисты: клонидин и дексмететомидин. Собственный опыт и данные разнообразных зарубежных отечественных источников убедительно показал достоинства контроля над гиперсимпатическими кризами в нейрореаниматологии. Новые данные о таком же позитивном эффекте этих препаратов при анестезиологическом пособии весьма полезны для создания синтетического алгоритма. В теоретическом смысле они иллюстрируют физиологическую парадигму о необходимости контроля статуса диэнцефальных структур, как основы нейропротекции.

Исследование 5 (глава 7) посвящено последнему фактору безопасности ускоренного послеоперационного восстановления в нейрохирургии: послеоперационной тошноте и рвоте. Вкупе с

артериальной гипертензией и послеоперационной болью, ПОТР в нейрохирургии не просто фактор дискомфорта для пациента – она несет в себе риски развития тяжелых осложнений в виде образования острых послеоперационных гематом в полости черепа и повторной операции, зачастую связанных с инвалидизацией или даже смертью пациента. О распространенности проблемы убедительно свидетельствует собственная статистика клиники, показавшая частоту встречаемости ПОТР в нейрохирургии равную 42,1% (93 пациента из 221). Благодаря использованию в клинике ондансетрона и дексазона была отмечена более низкая частота развития ПОТР как в первые 8 часов (на 15%), так и в первые 48 часов (на 10%) после операции, но полного разрешения проблема не получила. В поисках автор обратился к немедикаментозной методике интраоперационной чрезкожной стимуляции срединного нерва. На материале специального трайла автору удалось продемонстрировать, что частота ПОТР была ниже в группе, где применялась электростимуляция в точках 8-12-24 часа после операции.

Глава 8 составляет *quinta essentia* всей работы. Автор объединил результаты всех описанных разделов и сформулировал принцип оригинального синтетического протокола проведения анестезиологического пособия у нейрохирургических пациентов, направленный на ускоренное послеоперационное восстановление. Помимо ключевых графически представленных (рисунок 39) разделов, автор подробно описал рекомендации по предоперационному режиму подготовки, исключив из него все устойчивые вредные стереотипы (клизма, длительное голодание и пр.). Важно, что автор не забыл указать на необходимость организационных реформ (палата пробуждения) для реализации принципа ERAS в нейрохирургии.

В заключение автор суммирует полученные результаты и представляет очевидно положительную динамику основных показателей работы клиник на фоне постепенного перехода к ведению пациентов в стремлении к раннему пробуждению и активизации.

Научная новизна и теоретическая значимость диссертации очевидна, поскольку автор в своей работе представляет новые важные клинические данные о месте ксеноневой анестезии в нейрохирургии, безопасности применения НПВС в периоперационном периоде, использовании регионарной анестезии скальпа при проведении краниотомии, распространенности и факторах риска остаточного нейромышечного блока в нейрохирургии, предотвращении гипертензии при пробуждении и экстубации, а также профилактики послеоперационной тошноты и рвоты у нейрохирургических больных.

Практическая ценность данного исследования заключается в создании клинического протокола проведения анестезиологического пособия у нейрохирургических пациентов, направленного на ускоренное послеоперационное восстановление. Определены вспомогательные методики, направленные на повышение эффективности различных компонентов анестезиологического обеспечения, с учетом особенностей отдельных категорий пациентов. Опыт, приобретенный в рамках данного проекта, может быть распространен на другие нейрохирургические стационары РФ.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечивается большим объемом экспериментальной информации,

собранной и систематизированной автором в 9 проспективных исследованиях. Статистический анализ проведен корректно, с помощью современных методов обработки данных. Основные научные положения и выводы обоснованы и логично вытекают из полученных результатов. Результаты исследований согласуются с опубликованными отечественными и иностранными работами в этой области.

В целом работа написана в хорошем стиле, тезисы и формулировки убедительны и легко воспринимаемы. Очевиден личный вклад автора в разработку дизайна исследования, сбор клинического материала, обработку полученных результатов и оформления научного труда.

Замечания по диссертационной работе.

В целом работа носит заверченный характер. Принципиальных замечаний нет. Имеются лишь отдельные стилистические неточности.

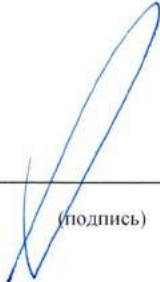
Заключение

Диссертация Куликова Александра Сергеевича является самостоятельной заверченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи оптимизации анестезиологического обеспечения у нейрохирургических больных, имеющей большое значение для развития соответствующей отрасли знаний. Новизна, значимость и достоверность полученных данных соответствуют требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018, с изменениями от 26.05.2020), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а сам автор заслуживает

присвоения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 – «анестезиология и реаниматология».

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ФГБОУ ВО Уральский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ; председатель Наблюдательного Совета АНО «Клинический Институт Мозга»


_____ (подпись)

Белкин А.А.

E-mail: belkin@neuro-ural.ru, тел.: +7-909-016-66-99

Подпись доктора медицинских наук,
профессора А.А. Белкина удостоверяю
Начальник кадровой службы

«11» января 2021 г.
(дата)




_____ (подпись, печать)

Артемьева О.Ю.