

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Юрия Станиславовича Александровича, на диссертационную работу Любови Святославовны Золотаревой «Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Актуальность темы

В настоящее время во всем мире отмечается рост числа выполняемых хирургических вмешательств, в том числе у детей дошкольного возраста. Нейротоксичные свойства анестетиков, выявленные в доклинических исследованиях, могут вызывать когнитивные нарушения и задержку интеллектуального развития у детей. Когнитивная дисфункция, возникшая после хирургического вмешательства, может оказать существенное влияние на здоровье, деятельность и благополучие пациентов, особенно, если эта проблема возникает в детском возрасте, в период активного развития и интенсивного обучения.

Ключевыми механизмами, лежащими в основе патогенеза послеоперационной когнитивной дисфункции, по данным доклинических исследований, являются нейровоспаление и окислительный стресс. В послеоперационном периоде прослеживается повышение уровня провоспалительных цитокинов, коррелирующее со степенью снижения когнитивных способностей. Тем не менее, данная этиологическая модель в настоящее время не нашла терапевтического применения, отсутствуют общепринятые схемы терапии или профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции, и в этой сфере ведутся активные исследования.

В зарубежной литературе отсутствуют данные, свидетельствующие о наличии средств нейропротекции, эффективность которых для профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции у детей была бы доказана. В отечественной литературе опубликовано лишь несколько исследований, оценивающих эффективность нейропротекции для коррекции послеоперационной когнитивной дисфункции у детей. Была продемонстрирована эффективность гопантеновой кислоты для коррекции послеоперационной когнитивной дисфункции у детей в возрасте 7-16 лет после однократного хирургического вмешательства продолжительностью от 30 до 90 минут, а также эффективность препарата цитофлавин для профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции у детей

школьного возраста при тотальной внутривенной анестезии на основе фентанила и пропофола.

Существуют данные, подтверждающие наличие влияния кратности и длительности оперативных вмешательств в условиях общей анестезии на формирование послеоперационной когнитивной дисфункции. Однако до сих пор не определены границы «безопасной области» и функции, которые будут страдать при различных вариантах превышения безопасного уровня воздействия.

Таким образом, вопрос послеоперационной когнитивной дисфункции в настоящее время актуален для анестезиологии и реаниматологии. Это подтверждает целесообразность изучения влияния оперативных вмешательств и анестезии на когнитивные функции у детей и последующей разработки и усовершенствования методов анестезии и интенсивной терапии, в том числе поиска эффективной интраоперационной нейропротекции, что в итоге улучшит результаты хирургического лечения детей при различных патологиях.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Исследовано 84 пациента, находившихся на лечении в ЛОР-отделении ДГКБ им. Н. Ф. Филатова в период с 2019 по 2020 гг., из которых основная группа (44 ребенка) получала интраоперационную нейропротекцию цитофлавином в дозе 0,25 мг/кг/мин по сукцинату, контрольная группа (40 детей) получала традиционное анестезиологическое обеспечение на основе севофлурана. Также в исследование было включено 28 детей, находившихся на лечении в хирургическом торакальном отделении ДГКБ им. Н. Ф. Филатова в период с 2019 по 2020 гг. и перенесших многократные хирургические вмешательства (от 5 до 125 операций в анамнезе). Исследование состояло из двух частей. Первая часть - проспективное исследование нейропротекторной терапии цитофлавином с предварительной оценкой частоты снижения когнитивных функций после операций на ЛОР-органах (аденотомия и/или тонзиллотомия) у детей 3-7 лет. Вторая часть – исследование последствий многократно перенесенных оперативных вмешательств, выполненных в условиях общей анестезии.

План исследования соответствует поставленной цели и задачам. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. В работе использованы соответствующие задачам и типу полученных данных статистические критерии. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результатах анализа клинических данных.

Результаты проведенного исследования отражены в 4 публикациях, в том числе 2 в рецензируемых научных журналах, входящих в список изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации научных результатов диссертационных исследований.

Полученные данные доложены и обсуждены на различных научно-практических конференциях. Таким образом, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций рецензируемой диссертации не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Новизна данного исследования заключается в том, что изучена частота снижения когнитивных функций у детей в возрастной группе от 3 до 7 лет. Проведена оценка интраоперационной нейропротекции у детей от 3 до 7 лет для профилактики ПОКД. Также изучено влияние многократных оперативных вмешательств (более 5 оперативных вмешательств в условиях общей комбинированной сбалансированной анестезии) в анамнезе на развитие когнитивного дефицита в возрасте от 4 до 10 лет.

Достоверность полученных результатов и обоснованность сделанных выводов, а также практических рекомендаций обеспечивается тем, что научные положения и практические рекомендации, представленные в диссертации, основаны на изучении достаточного объема статистического материала и широко и квалифицированном использовании современных методов исследования. При обсуждении результатов работы автором приведены аргументированные доводы, основанные на анализе собственных клинических исследований, а также сопоставлении полученных результатов с литературными данными.

Структура и объем работы

Диссертационное исследование написано на 118 страницах, состоит из введения, где определены цель и задачи диссертационной работы, обзора литературы и результатов собственных исследований, изложенных в 3 главах с заключениями, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы из 233 источников (27 отечественных и 206 зарубежных) и приложений. В работе содержится 8 рисунков и 14 таблиц, наглядно иллюстрирующих результаты исследования.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы написан по стандартной схеме, широко раскрывает тему диссертационной работы. В обзоре использованы современные литературные источники, в которых отражена проблема послеоперационной когнитивной дисфункции у детей. Описана эпидемиология и факторы риска послеоперационной когнитивной дисфункции, патогенез, клинические проявления, диагностика, а также методы и средства профилактики и лечения послеоперационной когнитивной дисфункции. Подчеркнуто отсутствие единой системы нейропсихологической оценки в условиях хирургических отделений, а также отсутствие средств профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции у детей дошкольного возраста.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. В данной главе рассматриваются методология проведения исследования, объекты и объем исследования, база проведения исследования, описаны этапы проведения исследования, анестезиологические пособия при операциях на ЛОР-органах (аденотомия и тонзиллотомия), при бужировании пищевода и колозофагопластике, методика нейропсихологического тестирования. Используемые методы статистической обработки соответствуют дизайну исследования и позволили решить поставленные задачи.

В третьей главе представлены результаты нейропсихологического тестирования у детей 3-7 лет после операций на ЛОР-органах (аденотомий и тонзиллотомий), выполненных в условиях комбинированной сбалансированной анестезии («контрольная группа»). Также в данной главе представлены результаты нейропсихологического тестирования у детей 3 - 7 лет после операций на ЛОР-органах (аденотомий и тонзиллотомий), выполненных в условиях комбинированной сбалансированной анестезии с использованием нейропротекции («основная группа») и приведены данные сравнительного анализа основной и контрольной групп.

В четвертой главе представлены результаты нейропсихологического тестирования у детей 4 - 10 лет после многократных оперативных вмешательств (от 5 до 125), выполненных в условиях общей комбинированной сбалансированной анестезии («основная группа») в сравнении с результатами нейропсихологического тестирования детей, не имевших оперативных вмешательств в анамнезе, сопоставимых по возрасту с основной группой.

Работа хорошо структурирована, имеет достаточный объем и четкую логику изложения материала. Автор приходит к выводам, что матрицы Равена, шкала MMSE, корректурные пробы и тесты на запоминание слов могут быть использованы для периоперационной оценки когнитивных функций у детей в возрасте от 3 лет. Автор продемонстрировал, что у некоторых детей после оперативного вмешательства в условиях общей сбалансированной анестезии на основе севофлурана развивается кратковременное нарушение внимания и памяти, но через месяц после хирургического вмешательства результаты тестирования достигают предоперационных значений, а многократные вмешательства связаны с худшими результатами нейропсихологического тестирования (тест MMSE, прогрессивные матрицы Равена, продуктивность и устойчивость внимания). Выявлено наличие статистически значимых различий между детьми, получившими интраоперационную нейропротекцию, и теми, кому выполнялось традиционное анестезиологическое пособие. Интраоперационное применение цитофлавина в дозе 0,25 мг/кг/мин по сукцинату позволяет улучшить показатели когнитивной сферы у детей через сутки после оперативного вмешательства, выполненного в условиях общей анестезии.

Выводы соответствуют поставленным задачам, логически вытекают из результатов проведенных исследований, имеют научное обоснование, соответствуют поставленным задачам, отражают основные положения диссертации, выносимые на защиту, аргументированы фактическим материалом. Предлагаемые практические рекомендации логически вытекают из проведенной в рамках диссертационного исследования работы и имеют большое практическое значение.

Основные результаты диссертационной работы использованы в практической работе ГБУЗ ДГКБ имени Н.Ф. Филатова ДЗМ и НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии. Результаты диссертации доложены и обсуждены на международных и всероссийских конференциях и симпозиумах.

Список цитированной литературы оформлен единообразно в соответствии с требованиями ГОСТ 7.1-2003 и ГОСТ 7.80-2000. Автореферат диссертации адекватно отражает содержание диссертационной работы. Диссертация соответствует паспорту специальности.

В процессе ознакомления с диссертацией к соискателю возникли следующие вопросы:

1. Известно, что атрезия пищевода может быть представлена в виде изолированного врожденного порока развития или же она может быть одним из пороков развития в структуре комплекса врожденных аномалий. Учитывали ли вы эти особенности при оценке когнитивных функций у исследованных вами детей?

2. Согласно результатам вашего исследования, ассоциативная память в группе детей, перенесших многократные операции, лучше, чем у детей, у которых операций в анамнезе не было? Чем вы объясняете такие результаты?

Однако, эти замечания не снижают общей положительной оценки диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Л. С. Золотаревой «Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Сергея Михайловича Степаненко, содержащей новое решение актуальной научной задачи - профилактики и диагностики послеоперационной когнитивной дисфункции у детей, имеющей существенное значение для анестезиологии и реаниматологии.

Диссертация Золотаревой Любови Святославовны полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650

от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г.), а автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
д. м. н., профессор (14.01.20 – Анестезиология и реаниматология)

 Юрий Станиславович Александрович

(тел. +79215898126, e-mail: jalex1963@mail.ru)

Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2 +7 (812) 295-06-46
spb@gpmu.org



16.02.2022