

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по науке и

международным связям

ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского

д.м.н., профессор

Какорина Е.П.



«18» 02 2024.

ОТЗЫВ

ведущей организации государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Золотаревой Любови Святославовны на тему «Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Актуальность диссертационной работы

В настоящее время во всем мире растет число выполняемых операций, в том числе у детей дошкольного возраста. Возможные нейротоксичные свойства анестетиков могут приводить к развитию когнитивных нарушений и задержке интеллектуального развития у детей. В 2017 году решением Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов и Американской академии педиатрии было рекомендовано избегать длительных или повторяющихся плановых хирургических вмешательств с применением общей анестезии у детей младше 3 лет из-за возможной нейротоксичности препаратов для анестезии и седативных средств.

Когнитивные функции — высшие психические функции головного мозга человека по обработке, хранению и воспроизведению информации; к когнитивным функциям относят гнозис, праксис, внимание, память, мышление и речь. Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) представляет собой синдром, вызванный снижением указанных функций после оперативного вмешательства относительно предоперационного уровня, определяемый по результатам нейропсихологического тестирования. 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.

Доклинические исследования показывают, что нейровоспаление и окислительный стресс являются ключевыми механизмами, лежащими в основе развития ПОКД. В клинических исследованиях у пациентов в послеоперационном периоде можно наблюдать повышение уровня провоспалительных цитокинов как в кровеносной, так и в центральной нервной системе, коррелирующее со степенью снижения когнитивных способностей. Тем не менее, несмотря на всё более убедительные доказательства, подтверждающие эту этиологическую модель, в настоящее время она не нашла терапевтического применения, и нет общепринятой схемы терапии или профилактики ПОКД.

В отечественной литературе опубликовано лишь несколько исследований, оценивающих эффективность нейропротекции у детей. В зарубежной литературе нет исследований, свидетельствующих о наличии средств нейропротекции, эффективность которых при проведении и профилактике ПОКД была бы доказана. Это подтверждает целесообразность изучения влияния оперативных вмешательств и анестезии на когнитивные функции у детей с последующей разработкой и усовершенствованием методов анестезии и интенсивной терапии, в том числе поиска эффективной интраоперационной нейропротекции, что в итоге улучшит результаты

хирургического лечения детей при различных патологиях. Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Золотаревой Л. С. является актуальной и представляет научно-практический интерес.

Научная новизна и практическая значимость полученных результатов

В диссертационном исследовании изучена частота снижения когнитивных функций у детей в возрастной группе от 3 до 7 лет. После перенесенного оперативного вмешательства развивается кратковременное нарушение внимания и памяти. Когнитивные нарушения через сутки после оперативного вмешательства в условиях общей сбалансированной анестезии на основе севофлурана встречаются у 1 - 30% детей в зависимости от типа когнитивных функций. Через месяц после хирургического вмешательства сниженные результаты тестирования возвращаются к исходному предоперационному уровню ($p < 0,05$). Автором продемонстрировано, что матрицы Равена, шкала MMSE, корректурные пробы и тесты на запоминание слов являются объективными инструментами для оценки послеоперационной когнитивной дисфункции у детей в возрасте от 3-х лет.

Проведена оценка интраоперационной нейропротекции у детей от 3 до 7 лет для профилактики ПОКД. Применение цитофлавина в дозе 0,25 мг/кг/мин по сукцинату во время анестезии улучшает когнитивные показатели у детей через сутки после операции (матрицы Равена - $18,56 \pm 1,04$ против $17,35 \pm 1,13$ до операции, продуктивность и устойчивость внимания - $0,71 (0,57; 1,13)$ против $0,69 (0,40; 1,21)$ до операции, ассоциативная память - $0,60 \pm 0,04$ против $0,45 \pm 0,04$ до операции, $p < 0,05$). Результат решения матриц Равена и продуктивность и устойчивость внимания у детей, получавших интраоперационную нейропротекцию с использованием цитофлавина в дозе 0,25 мг/кг/мин по сукцинату, улучшались через сутки после операции ($p < 0,05$), чего не наблюдалось у детей, не получавших нейропротекции ($p > 0,05$).

Впервые изучено влияние многократных оперативных вмешательств (более 5 оперативных вмешательств в условиях общей комбинированной сбалансированной анестезии) в анамнезе на развитие когнитивного дефицита у детей в возрасте от 4 до 10 лет. Показано, что многократные оперативные вмешательства в условиях общей анестезии связаны с худшими результатами нейропсихологического тестирования (матрицы Равена – $19,9 \pm 5,5$ против $22,5 \pm 4,7$ в контроле, $p = 0,05$, шкала MMSE – 29,0 (24,3; 32,8) против 32,0 (29,6; 33,0), $p = 0,04$, продуктивность и устойчивость внимания – коэффициент корреляции -0,412 (-0,655; -0,091), $p = 0,024$.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что была оценена частота снижения различных когнитивных функций через сутки и через месяц после оперативного вмешательства в условиях общей комбинированной сбалансированной анестезии, а также отдаленные последствия многократных оперативных вмешательств. Практическая значимость исследования заключается в выявлении потребности в коррекции когнитивных нарушений после оперативного вмешательства, определении детей группы риска для решения вопроса о выборе способа анестезии, а также в оценке эффективности интраоперационного применения нейропротекции у детей в возрасте от 3 до 7 лет.

Связь с планом научно-исследовательской работы, в рамках которой выполнена диссертация

Работа включена в план научных исследований Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личное участие автора

Личный вклад соискателя состоит во включенном участии на всех этапах процесса (включая проведение анестезии), непосредственном

получении данных тестирования, личном участии в апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных лично автором данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе. Вклад автора в исследование составляет до 90%.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту, обусловлена современностью и высокой информативностью использованных в работе методик, достаточным объемом проведенных исследований, тщательной и корректной статистической обработкой полученных результатов.

В диссертационную работу Любви Святославовны Золотаревой включен большой объем клинического материала, включающий данные о 28 детей, имеющих в анамнезе многократные оперативные вмешательства (от 5 до 125), и данные 84 детей, которым выполнялись оперативные вмешательства на ЛОР-органах (из них 44 ребенка получали интраоперационную нейропротекцию).

Диссертация написана грамотным языком, стиль изложения логичен и последователен. Представленный материал хорошо иллюстрирован. Результаты исследования являются достоверными, доказанными на основе анализа полученных данных. Диссертантом выполнен глубокий анализ данных, полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием современных прикладных компьютерных программ. Выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных в исследовании данных.

Содержание представленной диссертации соответствует специальности 14.01.20 - анестезиология и реаниматология.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, аккуратно и грамотно оформлен.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 работы, в том числе 2 статьи в изданиях, входящих в перечень научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, и 1, входящая в международные реферативные базы данных (Scopus).

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития соответствующей отрасли науки

Полученные в ходе научной работы автором результаты характеризуются новизной и представляют научно-практический интерес.

Основные результаты, полученные Золотаревой Л.С. в ходе диссертационного исследования, могут быть использованы для оптимизации анестезиологического пособия у детей, входящих в группу риска нарушения когнитивных функций, при оперативных вмешательствах, отличающихся большой продолжительностью, при наблюдении детей, нуждающихся в многократных оперативных вмешательствах.

Автором предложены методика оценки послеоперационной когнитивной дисфункции у детей в возрасте от 3 лет, использование которой возможно в условиях хирургических отделений, выявлено влияние анестезии и оперативного вмешательства на тяжесть и продолжительность нарушения когнитивных функций у детей в возрасте от 3 лет в послеоперационном периоде в динамике, выявлены особенности когнитивных функций в послеоперационном периоде у детей, многократно оперированных в условиях общей сбалансированной анестезии, оценены эффекты интраоперационной нейропротекции у детей в возрасте от 3 лет.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

Целесообразно использовать материалы, представленные в диссертации, как в практической медицине, так и в образовательных и исследовательских целях, в том числе - при чтении курса лекций по

анестезиологии-реаниматологии в высших учебных заведениях медицинского профиля, в частности следующие положения:

1 У пациентов, которым проводилось множественные хирургические вмешательства и анестезии, необходимо контролировать когнитивные показатели, с целью ранней диагностики ПОКД и проводить все возможные мероприятия, направленные на предотвращение развития повреждения высшей нервной деятельности.

2 При высоком риске возникновения когнитивного дефицита в послеоперационном периоде у детей целесообразно проведение интраоперационной нейропротекции с использованием препарата цитофлавин в дозе 0,25 мг/кг/мин по сукцинату.

3 Комплексная оценка когнитивных функций в динамике у детей в возрасте от 3 до 10 лет возможна с использованием цветных прогрессивных матриц Равена, шкалы MMSE, адаптированной для детей в возрасте от 3 лет, тестов с запоминанием слов (например, теста на механическую и ассоциативную память) и корректурных проб (проб Бурдона).

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по работе нет. Работа написана хорошим научным языком, легко читается. Имеющиеся стилистические погрешности и опечатки легко исправимы. В целом диссертационная работа и автореферат заслуживают положительной оценки.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Золотаревой Любови Святославовны на тему «Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи – диагностики и профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции у детей, имеющей существенное значение для анестезиологии и реаниматологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Золотаревой Любови Святославовны на тему «Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, от 01.10.2018 № 1168), а сам автор, Золотарева Любовь Святославовна, достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология.

Отзыв обсужден на совместной научной конференции сотрудников отделения анестезиологии, кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского - протокол №1 от 15 февраля 2022 г.

главный научный сотрудник,
заведующий отделением анестезиологии (Наука),
заведующий кафедрой анестезиологии и
реаниматологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., доцент Овезов А. М.



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

129110, г. Москва, ул.Щепкина, 61/2.

Тел.: 8-495-681-55-85, e-mail: moniki@monikiweb.ru

www.monikiweb.ru

Подпись *д.м.н. Овезов А.М.*
ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь института
д.м.н., профессор Берестень Н.Ф.

