

ОТЗЫВ



официального оппонента, доктора медицинских наук,
профессора Белкина Андрея Августовича,
профессора кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на
диссертационную работу Ценципер Любовь Марковны на тему:
«Нейрогуморальные нарушения в остром периоде тяжелого повреждения
головного мозга», представленной на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности: 14.01.20-анестезиология и
реаниматология

1. Актуальность темы исследования.

Частота тяжелого повреждения головного мозга, высокая смертность и инвалидизация, отсутствие четких алгоритмов лечения – основные моменты, определяющие актуальность проведенного Ценципер Л.М. исследования. Острая церебральная недостаточность вызывает целый комплекс специфических и неспецифических реакций со стороны практически всех органов и систем, выраженные нейрогуморальные нарушения. Своевременная диагностика, систематизация этих нарушений, их профилактика и лечения будут способствовать улучшению результатов лечения у данной категории больных.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Цель исследования – оптимизация методов консервативной терапии у больных с тяжелым повреждением головного мозга на основе изучения интегрированности нейрорефлекторных, нейрогуморальных и межклеточных реакций – является важной проблемой современной медицины. Поставленные задачи закономерно вытекают из поставленной цели. Выносимые на защиту положения закономерны, обоснованы полученными в ходе исследования достоверными результатами. Выводы соответствуют задачам исследования, хорошо обоснованы полученными результатами. Практические рекомендации

также закономерно вытекают из данных, полученных в ходе исследования и представляют несомненную ценность для практического здравоохранения.

3. Научная новизна исследования.

Научная новизна представленной диссертационной работы не вызывает сомнения. Проведен тщательный, всесторонний анализ нейрогуморального ответа на тяжелое повреждение головного мозга. Выявлены основные сходства и различия в зависимости от этиологии повреждения, исхода заболевания. Впервые глубоко проанализированы специфические синдромы водно-электролитных нарушений, раскрыт их патогенез и прогностическая ценность. Показаны различия между нейро- и общевоспалительным ответом организма на тяжелое повреждение головного мозга. Показано, что реакция нейроглии значительно выраженнее, чем реакция иммунокомпетентных клеток крови. Выявлены взаимосвязи между нейрогормональным, нейровоспалительным, вегетативным ответом организма на повреждение. Впервые показано, что снижение или отсутствие взаимосвязей между этими реакциями свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Доказано и обосновано применение нейровегетативной стабилизации в лечение пациентов с острым тяжелым повреждением головного мозга. Показано её противовоспалительная, стресс лимитирующая, вегетостабилизирующая эффективность. Впервые обозначены оптимальные сроки проведения методики.

4. Значимость результатов исследования для науки и клинической практики

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования Ценципер Л.М. представляют большой интерес и ценность для науки и практического здравоохранения. Несмотря на спорность некоторых умозаключений о закономерностях нейрогуморального дисбаланса при разных формах острой церебральной недостаточности, автор доказала единство ее патогенеза и необходимость унификации терапевтической стратегии на основе нейровегетативной стабилизации как базовой парадигмы

нейрореанимационного протокола. Предложенные алгоритмы лечения и диагностики у пациентов с острым тяжелым повреждением головного мозга теоретически обоснованы. Выявленные достоверные биомаркеры прогноза исхода заболевания безусловно будут способствовать оптимизации лечения у данной категории больных. Использование предложенных методик в практическом здравоохранении и учебном процессе подтверждает их значимость и актуальность.

5. Общая характеристика диссертации

В представленной работе проведен анализ 138 случаев тяжелого повреждения головного мозга различной этиологии.

Диссертационная работа является законченной рукописью на 331 странице. Она состоит из оглавления, введения, обзора литературы, 6 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений и приложения. В работе имеется 73 таблицы и 84 рисунка. Список литературы включает 487 источников, из них 370 иностранных. Диссертация оформлена в соответствии с существующими требованиями, легко читается. Полученные в ходе исследования результаты опубликованы в 14 научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных исследований, 3 пособиях для врачей, Национальных руководствах по интенсивной терапии; получены 3 патента на изобретение.

Введение содержит все необходимые пункты, которые хорошо сформулированы и обоснованы.

Первая глава представляет собой глубокий анализ многочисленных и противоречивых данных о формировании общей патологической реакции на критическое состояние в целом и механизмы острой церебральной недостаточности (ОЦН) в частности. В обширном обзоре литературы, первоначально напоминающем главу из учебника по физиологии, открывается самобытное и весьма оригинальное представление автора о регуляторных

процессах в ЦНС. Анализируя данные о нейрогуморальном и гормональном каскаде вегетативного контроля, автор излагает стройную версию развития гиперсимпатической реакции, которую в последующем исследует в клинических условиях. Немалый интерес представляют разделы обзора, в которых автор описывает картину нейровоспаления, включая самобытный пейзаж цитокинового клиренса во всей его пестроте сложных взаимодействий в период «цитокинового шторма» и множество регуляторных последствий в виде посттравматической гормональной депрессии. Очень интересен анализ механизмов нейрогуморальных нарушений при внутримозговом кровоизлиянии. В обзоре показано, что появление крови в интракраниальном пространстве приводит к разобщению иммунного ответа и симпатической регуляции, приводя к развитию специфических синдромов водно-электролитного дисбаланса: синдрому церебральной потери соли, синдрому избыточной выработки антидиуретического гормона и его антиподу несахарному диабету. Статус регуляторных нарушений при нейроонкологических операциях также подробно представлен и описывает две ключевых топически обусловленные реакции на собственно операционную травму и вторичные неспецифические реактивные процессы, связанные с микроциркуляторной дисгемией регуляторных центров ЦНС. Раздел, посвященный биомаркерам, обосновывает методический интерес автора к их использованию для изучения прогноза течения ОЦН в исследуемой популяции пациентов. Последний раздел обзора освещает современные подходы в нейрореанимации. Впервые представлено стройное обоснование методики нейровегетативной стабилизации и применения альфа2-агонистов в сочетании с опиатами и гипнотиками с целью создания нейровегетативной стабильности и сохранения необходимых для саногенеза компенсаторных, адаптивных реакций и интегративной деятельности. Литературный обзор завершается обобщением, лаконично доказывающем актуальность избранной темы и точность определенных векторов ее изучения.

В главе, посвященной материалу и методам, описаны критерии включения и характеристика исследуемой когорты. Избранные автором методы диагностики и сбора данных актуальны и современны. Выбор методов обследования, разделения на группы, выбор групп сравнения представляются вполне логичными. Статистический аппарат адекватен поставленным целям.

Глава 3 посвящена анализу данных о 22 случаях лечения тяжелой ЧМТ с позиции нейрогуморального ответа. Несмотря на минимальный объем выборки и очевидное влияние на исход вторичных инфекционных осложнений, автор решилась обнаружить дифференциальные признаки прогноза в субпопуляции 15 восстановившихся и 7 пациентов с неблагоприятными исходами в том числе хроническим нарушением сознания. Тщательный многофакторный анализ и поиск корреляций позволил автору установить, что отсутствие подъема NT-proBNP выше 700 пг/мл или снижение его уровня до нормальных значений свидетельствуют о благоприятном исходе заболевания.

Глава 4. Представлен массив наблюдений 49 пациентов, оперированных по поводу нейроонкологических заболеваний. По аналогии с предыдущей когортой пациенты были сгруппированы по принципу прогноза в 2 группы и для контроля еще одну для «квази» здоровых, то есть не имевших периоперационных осложнений. Детальный анализ вновь продемонстрировал общие закономерности течения нейровоспалительного процесса и прогностическую активность NT-proBNP. Наличие достоверных корреляций между уровнями кортизола и цитокинов, по мнению автора, свидетельствует о сохранности сопряженности нейровоспалительного и гуморального ответа в острой фазе повреждения, что следует признать интересным выводом.

В главе 5 представлена картина нейрогуморального статуса у 67 пациентов с нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием, включая нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние. Автор пошла на

очевидный методический риск, объединяя в одну популяцию пациентов с абсолютно разными патогенетическими моделями ОЦН. Но в контексте поставленных задач считаем это уместным, так как предпринимается попытка доказательств единства патогенеза ОЦН. Среди немисливо большого объема показателей все-таки «пробивается» ключевой результат, и он крайне важен: NT-proBNP обладает надежными прогностическими качествами, более значимыми, чем белок S-100β.

Глава 6 посвящена сравнительному анализу нейрогуморального ответа в зависимости от этиологии повреждения. Проведённый анализ данных свидетельствует о том, что течение острой церебральной недостаточности, нейрогуморальный ответ на повреждение одностипны и существенно не зависят от этиологии повреждения (травма, кровоизлияние, ишемия). Во всех случаях происходит активация иммунной системы (цитокиновый ответ), вегетативной нервной системы, развитие водно-электролитных, органических нарушений, инфекционных осложнений. Некоторые различия наблюдаются в степени выраженности нейрогуморального ответа, частоте развития осложнений. Эти различия наиболее выражены среди групп пациентов с благоприятным исходом. Между группами пациентов с неблагоприятным исходом существенной разницы в течение острого периода повреждения головного мозга практически не выявляется. Самой важной мыслью анализа является следующая: чем больше тяжесть повреждения мозга, тем одностипнее будет ответ на повреждение. Это квинтэссенция всей проведенной автором работы, подтверждающая монопатогенетичность острой церебральной недостаточности при ее полиэтиологичности. Крайне важен разработанный практический протокол пошагового купирования пароксизмальной симпатической гиперактивности, предложенный автором алгоритм диагностики осложнений имеет в настоящее время низкие перспективы к воспроизведению.

В заключение подводятся итоги выполненной работы, обсуждаются обобщенные результаты исследования.

Выводы и практические рекомендации аргументированы и хорошо сформулированы.

6. Автореферат

Автореферат в полной степени отражает содержание диссертации, содержит всю необходимую информацию, оформлен в соответствии с существующими требованиями.

7. Замечания к работе.

Кроме небольших синтаксических замечаний существенных замечаний нет.

8. Заключение.

Диссертация Ценципер Любовь Марковны на тему: «Нейрогуморальные нарушения в остром периоде тяжелого повреждения головного мозга», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.20-анестезиология и реаниматология является оригинальным, законченным научно-квалификационным исследованием. Теоретические и практические результаты работы вносят существенный вклад в решение актуальной проблемы современной медицины – оптимизация методов консервативной терапии у больных с тяжелым повреждением головного мозга. Диссертация по своему содержанию и направленности соответствует пунктам 2 и 3 паспорта специальности Анестезиология и реаниматология: «Изучение синдромов критических состояний организма и внедрение в клиническую практику новых методов искусственной вентиляции легких, искусственного кровообращения, экстракорпоральной детоксикации, гипербарической оксигенации; экспериментальные и клинические исследования по изучению механизма действия фармакологических средств, применяемых при анестезии, реанимации и интенсивной терапии».

Таким образом, представленная диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»,

Доктор медицинских наук, профессор,
Профессор кафедры анестезиологии,
реаниматологии, токсикологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3
Телефон: 8- (343) 214-86-52
e-mail: usma@usma.ru
Официальный сайт: <https://usma.ru>

://usma.ru

2021г

Клиника
Института
Мозга»

нских наук, профес

А. Лагунова

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.А. Белкина заверяю
Инспектор по кадрам Н.А. Лагунова