

ОТЗЫВ официального оппонента,

доктора медицинских наук Дашьяна Владимира Григорьевича на диссертацию Варюхиной Марии Дмитриевны «Пролонгированное интрацистернальное введение блокаторов кальциевых каналов для профилактики и лечения церебрального вазоспазма у пациентов с аневризматическими субарахноидальными кровоизлияниями», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы диссертационной работы не вызывает сомнений. Согласно опубликованным исследованиям, среди всех возможных причин нетравматических субарахноидальных кровоизлияний разрыв аневризмы церебральных артерий стоит на первом месте.

У более чем 70% пациентов, перенесших аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние, возникает церебральный вазоспазм, который приводит к отсроченному неврологическому дефициту примерно в 40% случаев. Данное осложнение является одной из лидирующих причин инвалидизации и летальности пациентов после выключения разорвавшейся аневризмы из кровотока, при этом до настоящего времени не было разработано эффективного и безопасного способа предотвращения или лечения развившегося вазоспазма и его последствий, что обуславливает необходимость поиска новых решений данной проблемы.

Одним из наиболее распространенных методов борьбы с церебральным вазоспазмом является применение блокаторов медленных кальциевых каналов. Данные препараты применяются в клинической практике в таблетированных формах и в виде растворов для внутривенных инъекций, однако в последние годы исследуется возможность их внутриартериального и интратекального применения для усиления антиспазматического действия.

В мировой литературе имеются сведения об интратекальном и интрацистернальном применении вазоактивных препаратов для профилактики и лечения церебрального вазоспазма, однако применение изучаемой методики - пролонгированной интрацистернальной инфузии, в том числе, на примере использования верапамила, у пациентов в остром периоде САК после клипирования аневризм другими исследователями не описано.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Варюхиной М.Д., посвященное изучению пролонгированной интрацестеральной инфузии блокаторов кальциевых каналов для профилактики и лечения церебрального вазоспазма у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием после клипирования аневризм головного мозга, имеет особую актуальность.

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

Работа выполнена на достаточном количестве материала (основная группа представлена 40 пациентами, группа контроля – 48). Диссертационное исследование имеет стандартную для данных работ структуру. Клинический материал обобщен с использованием общепринятых и хорошо зарекомендовавших себя в клинической и научной практике классификаций.

Статистические методы анализа, использованные в работе, соответствуют принципам доказательной медицины и обосновывают полученные результаты, что позволяет сформулировать и убедительно обосновать выводы и положения, выносимые на защиту.

Исследование выполнено в соответствии с поставленной целью. Сформулированные автором задачи исследования соответствуют поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации опираются на статистически достоверные факты и, следовательно, научно обоснованы.

Поставленные автором задачи диссертационной работы выполнены в полном объеме, цель исследования достигнута.

Выводы соответствуют цели и задачам исследования, вытекающим из полученных результатов.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые разработана и представлена оригинальная методика пролонгированной интрацестеральной инфузии блокаторов кальциевых каналов у пациентов в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния после клипирования аневризм головного мозга.

Автором проведен анализ частоты развития и динамики церебрального

вазоспазма, отсроченного неврологического дефицита и отсроченной церебральной ишемии в случае применения методики с профилактической и лечебной целью, проведен анализ безопасности методики пролонгированной интрацестеральной инфузии блокаторов кальциевых каналов на примере использования верапамила в сравнении с ретроспективной группой пациентов.

Также в работе представлен анализ ближайших и отдаленных результатов применения изучаемой методики.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования, из них 4 статьи - в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки России, и 1 глава в монографии.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность в целом

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, 7 приложений. Диссертация изложена на 150 страницах, иллюстрирована 25 рисунками и 32 таблицами. Список литературы содержит 125 источников, из которых 8 – отечественных и 117 – зарубежных.

Цель работы четко сформулирована: улучшение результатов лечения пациентов в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния путем применения методики пролонгированного интрацестерального введения блокаторов кальциевых каналов для профилактики и лечения церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии. Для ее решения сформулированы 4 задачи, отражающие нерешенные вопросы данной области знаний.

В обзоре литературы последовательно изложен мировой опыт применения блокаторов кальциевых каналов для профилактики и лечения церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии, отражены аспекты эпидемиологии, патогенеза аневризматических САК, церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии, а также их методов диагностики. Проанализированы направления профилактики и лечения церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии, основные хирургические и

медикаментозные методы профилактики и лечения, включая интратекальное и интрацистернальное применение блокаторов кальциевых каналов.

Вторая глава посвящена материалу и методам исследования. В разделе последовательно описан материал (пациенты основной и контрольной групп), описан процесс оперативного вмешательства, установки интрацистернального дренажа и представлена достаточная информация о методах анализа результатов исследования, а также о статистической обработке полученных данных.

Третья глава освещает основные результаты исследования и включает в себя подробную характеристику режимов интрацистернальной инфузии, описание динамики неврологического статуса на фоне интрацистернальной инфузии, динамику изменений по данным КТ головного мозга, динамику церебрального вазоспазма по данным ТКДГ и ЦАГ, а также оценку функциональных исходов при выписке и в катамнезе. Автором выявлен ряд закономерностей течения острого периода САК, динамики церебрального вазоспазма, отсроченной церебральной ишемии и неврологического дефицита у пациентов на фоне пролонгированной интрацистернальной инфузии верапамила, проанализирована их динамика при раннем начале инфузии и в случае ее начала на фоне развившегося церебрального вазоспазма. Также в рамках анализа безопасности методики автором проведен детальный разбор осложнений и выполнено сравнение функциональных исходов и частоты осложнений с группой контроля. Исследование дополнено клиническими наблюдениями, которые иллюстрируют процесс применения метода в остром периоде САК и подробно отражают динамику состояния пациентов.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов, их сравнению с результатами лечения пациентов в остром периоде САК после клипирования церебральных аневризм по данным мировой литературы и результатами лечения пациентов в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко за период с 1995 года по 2018 г. Также автор анализирует ограничения проведенного исследования, рассуждает о возможных дальнейших перспективах изучения и применения методики.

Заключение резюмирует содержание диссертационного исследования, а завершающие работу выводы и практические рекомендации вытекают из изложенного материала.

Выводы соответствуют поставленным задачам, написаны четко и ясно.

Автореферат корректно излагает содержание диссертационной работы и

оформлен в соответствии с требованиями, отражает актуальность целей и задач исследования, основные положения, изложенные в работе, результаты исследования, а также выводы и практические рекомендации. Автореферат изложен на 27 страницах и содержит 5 рисунков.

Недостатки работы

Принципиальных замечаний к работе нет. Работа написана хорошим литературным языком, с незначительным количеством опечаток, имеющиеся недостатки носят оформительский характер и не снижают в целом высокую оценку проведенной работы. К работе имеется два вопроса и одно замечание.

Вопрос 1. В описании методологии регистрации ангиоспазма по ТКДГ автор справедливо отмечает значимость индекса Линдегаарда. Вместе с тем при оценке соотношения показателей ТКДГ и ЦАГ на собственном материале делает вывод о малой информативности только изолированного измерения скорости кровотока, а про индекс Линдегаарда не сказано ничего. Почему?

Вопрос 2. В работе красной нитью проходит тезис о том, что в значительном количестве наблюдений у больных с тяжелой формой ангиоспазма необходимо сочетание интрацистернального и внутриартериального введения. При этом эффективность изолированного интраартериального введения, которым Центр нейрохирургии занимается многие годы, в сравнении с цистернальным введением никак в данной работе не иллюстрирована. Как автор формулирует показания к сочетанию методов, являются ли они альтернативными?

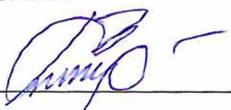
Замечание. Сравнивая результаты основной группы и контрольной, автор констатирует, что они не хуже, чем результаты тех времен, когда вазоактивное лечение не использовали. На этом базируется безопасность метода. Не кажется ли автору, что нужно сделать акцент не столько на безопасности, что тоже немаловажно для новой методики, сколько именно на том факте, что метод позволил получить сходные, и очень хорошие, результаты у более тяжелой группы больных, операции у которых ранее откладывали, как раз из-за развития ангиоспазма, рискуя возникновением повторного разрыва аневризмы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Варюхиной Марии Дмитриевны «Пролонгированное интрацистернальное введение блокаторов кальциевых

каналов для профилактики и лечения церебрального вазоспазма у пациентов с аневризматическими субарахноидальными кровоизлияниями», является завершённой научно-квалификационной работой, в которой продемонстрировано умение решить актуальную научную задачу – улучшение результатов лечения пациентов в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния путем применения методики пролонгированного интрацестерального введения блокаторов кальциевых каналов для профилактики и лечения церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии, которая имеет существенное значение для нейрохирургии, что соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (от 25.01.2024 N 62), а ее автор, Варюхина М.Д., достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия.

Доктор медицинских наук
(3.1.10. Нейрохирургия),
профессор кафедры нейрохирургии
ФГБОУ ВО «Российский университет
медицины» Минздрава России

 Дашьян Владимир Григорьевич

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

«22» мая 2024 г.

 / Дашьян В.Г. /

Подпись д.м.н. Дашьяна В.Г. 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

Адрес: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д.4.

Тел.: (495) 609-67-00. Адрес электронной почты: msmsu@msmsu.ru

Адрес сайта: <https://rosunimed.ru/>