

ОТЗЫВ

официального оппонента

профессора, доктора медицинских наук Хороненко Виктории Эдуардовны на диссертационную работу Фальтина Владимира Владимировича «Совершенствование анестезиологического обеспечения радикальных операций у больных раком желудка», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы

Рак желудка занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости как в Российской Федерации, так и во всем мире. Основным радикальным методом лечения рака желудка остается хирургическое вмешательство, которое, ввиду частой местной распространенности процесса, отличается значительной продолжительностью, высокой травматичностью и выраженным стресс-ответом организма.

Актуальность совершенствования методов анестезии при операциях по поводу рака желудка обусловлена переходом от понимания анестезии как чисто технической необходимости к признанию ее важной, часто определяющей, роли в исходах онкологического процесса.

Стрессовая реакция на операционную травму включает сложный каскад нейрогуморальных, метаболических и гемостазиологических нарушений, чрезмерная выраженность которых способна трансформироваться в самостоятельный патогенетический механизм, утяжеляющий течение интра- и послеоперационного периодов, провоцирующий развитие тромбгеморрагических осложнений и полиорганной дисфункции. Поиск универсального средства для анестезии, позволяющего полностью нивелировать дисфункциональные сдвиги в работе систем организма при высокотравматичных операциях ведется давно, однако до настоящего времени окончательного ответа нет.

Комбинация ингаляционного анестетика с уникальными свойствами ксенона и α_2 -адреномиметика дексметомидина в сочетании с эпидуральной анальгезией может стать оптимальным подходом к анестезиологическому обеспечению радикальных операций при раке желудка, обеспечивающим эффективную профилактику стрессовой реакции и послеоперационных осложнений.

В этой связи разработка и клиническое внедрение многокомпонентной анестезиологической методики являются перспективными и определяют несомненную актуальность представленного диссертационного исследования.

Научная новизна полученных результатов исследования

Научная новизна исследования заключается в том, что на основании клинической работы научно обоснован, разработан и внедрен в клиническую практику способ комбинированной анестезии с использованием ксенона и дексметомидина в сочетании с эпидуральной анальгезией при радикальных хирургических вмешательствах у больных раком желудка.

Изучено влияние новой методики на состояние систем внутренней регуляции организма и течение адаптационных процессов у больных раком желудка во время операционного и ближайшего послеоперационного периодов.

Проведен сравнительный анализ частоты и характера послеоперационных осложнений, а также отдаленных онкологических результатов при использовании комбинированной анестезии с применением ксенона и дексметомидина.

Впервые созданы математические модели для прогнозирования риска тяжелых осложнений (IIIb-V по Clavien-Dindo) и интенсивного болевого синдрома с учетом варианта анестезии, показателей гемодинамики, гликемии и тромбоэластометрии.

На основании комплексной оценки лабораторных и инструментальных данных доказано, что под влиянием новой методики многокомпонентной анестезии происходит снижение выраженности послеоперационного болевого синдрома.

Значимость полученных результатов для теории и практики

Результаты исследования могут быть предложены как научно обоснованные технологические решения и практические рекомендации при лечении больных раком желудка, имеющие значение для развития онкологии и анестезиологии-реаниматологии.

Новый метод анестезиологического обеспечения радикальных операций при раке желудка, основанный на использовании защитных свойств ксенона и дексметомидина, внедрен в клиническую практику и позволил повысить безопасность анестезии, стабилизировать основные показатели гомеостаза, снизить интра- и послеоперационную потребность в наркотических анальгетиках, уменьшить частоту послеоперационной тошноты и рвоты, а также общее количество послеоперационных осложнений.

Разработанные математические модели позволяют персонализировать алгоритм послеоперационного ведения пациента, прогнозируя риск тяжелых осложнений и выраженного болевого синдрома.

Применение ксеноновой анестезии в комбинации с дексмететомидином, снижает риск послеоперационных осложнений, что ассоциировано с улучшением показателей общей 5-летней выживаемости этой категории больных.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в диссертационной работе Фальтина В.В., не вызывают сомнений.

Работа выполнена на достаточном объеме клинического материала – в исследование включены 53 больных раком желудка II-III стадий. Цель работы отражает суть проведенного автором исследования, задачи соответствуют поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, и выводы аргументированы и достоверны, являются логическим следствием полученных результатов.

Для получения и оценки результатов использовались современные клиничко-диагностические технологии: мониторинг гемодинамики с расчетом непрерывного сердечного выброса (esCCO), BIS-мониторинг глубины анестезии, оценка цитокинового профиля и гормонов стресс-реализующей системы (АКТГ, кортизол, инсулин), исследование системы гемостаза с применением традиционной коагулограммы и ротационной тромбоэластометрии (ROTEM).

Автором проведен обстоятельный и критический анализ полученных данных с применением современных методов статистической обработки (критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, Фридмена, дискриминантный анализ, пошаговая логистическая регрессия, ROC-анализ, метод Каплана-Мейера).

Результаты исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня (в том числе международных и всероссийских). По теме работы опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации, получен 1 патент РФ на изобретение.

Все вышеизложенное позволяет заключить, что научные положения и выводы диссертации аргументированы и достоверны.

Оценка содержания работы, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа выполнена в классическом стиле, соответствует требованиям оформления. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 25 таблиц и 12 рисунков. Список литературы включает 99 источников, в том числе 35 публикации отечественных и 64 – зарубежных авторов.

В разделе **«Введение»** автор дает общую характеристику работы и убедительно доказывает актуальность изучаемой проблемы, формулирует цель и 5 задач научного исследования, обосновывает новизну, теоретическую и практическую значимость. Цель работы сформулирована ясно, задачи полностью соответствуют заявленной цели.

Первая глава представляет собой полноценный анализ современной литературы, посвященной проблеме анестезиологического обеспечения при радикальных операциях по поводу рака желудка. Автором подробно рассмотрены механизмы стресс-ответа, особенности гемодинамических, метаболических и гемостазиологических нарушений в периоперационном периоде. Подробно проанализированы современные данные о фармакологических свойствах ксенона и дексметомидина, обоснована перспективность их комбинированного применения. Глава отражает высокую эрудицию диссертанта и отличное знание материала.

Глава **«Материал и методы исследования»** традиционно представляет структуру и объем выполненного исследования, что наглядно отображается дизайном исследования. Представлена подробная клинико-морфологическая характеристика сравниваемых групп. Группы сопоставимы по основным клинико-морфологическим показателям, объему оперативного вмешательства и степени анестезиологического риска. Представленный иллюстративный материал достаточно информативен и имеет высокое качество.

В **третьей главе** автором представлены результаты собственных исследований. Проведен последовательный анализ гемодинамических показателей, уровня гормонов стресс-реализующей системы, цитокинов, маркеров воспаления и глюкозы. Показано, что в основной группе регистрировалась стабильная гемодинамика на всех этапах оперативного вмешательства, тогда как в контрольной группе наблюдались значимые изменения в виде умеренной гипотонии и падения расчетных индексов центральной гемодинамики. Особого внимания заслуживают данные о более низком уровне гликемии в основной группе (38,3 % в основной группе против

61,5 % – в контрольной, $p < 0,05$), что свидетельствует о снижении выраженности катаболических нарушений при применении ксеноновой анестезии.

В разделе, посвященном исследованию системы гемостаза, с использованием ротационной тромбоэластометрии (ROTEM) показано, что у пациентов основной группы не наблюдалось снижения значения угла α (INTEM) ниже референсного уровня, тогда как в контрольной группе данный показатель соответствовал состоянию гипокоагуляции.

При оценке послеоперационного периода выявлены значимые преимущества разработанной методики: меньшее время восстановления сознания и экстубации, снижение расхода фентанила, меньшая выраженность болевого синдрома по ВАШ. Частота послеоперационных осложнений в основной группе составила 62,9 % (при этом множественные осложнения – только у 3,7 % пациентов), в контрольной группе – 96,2 % (множественные осложнения у 88,5 %). Достоверно ниже были частота осложнений I и II степени по Clavien-Dindo, а также частота послеоперационной тошноты и рвоты ($p = 0,042$).

Важным результатом является создание математических моделей для прогнозирования тяжелых осложнений (IIIb-V по Clavien-Dindo) и выраженного болевого синдрома (8-10 баллов по ВАШ) с высокой чувствительностью (70 % и 87 % соответственно) и специфичностью (96 % и 100 %). Тип анестезии явился наиболее значимым предиктором в обеих моделях.

Анализ отдаленных результатов показал, что применение ксеноновой анестезии ассоциировано с улучшением общей 5-летней выживаемости у пациентов с послеоперационными осложнениями (63,9 % в основной группе против 34,6 % в контрольной, $p = 0,046$).

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор демонстрирует понимание изучаемой проблемы и умение критически анализировать полученные результаты в контексте современных научных представлений. Фальтин В.В. сопоставляет полученные в процессе работы данные с результатами отечественных и зарубежных исследований, объясняет выявленные закономерности с позиций патофизиологии и клинической медицины.

В главе «Заключение» последовательно проанализирована работа на всех этапах ее проведения. Автором сформулированы 6 **выводов**, которые логично обоснованы результатами проведенного исследования и полностью соответствуют заявленным цели и задачам диссертации. **Практические рекомендации** (в количестве 3) указывают на практическую возможность применения результатов исследования. Это позволяет заключить, что

сформулированная в работе цель достигнута, тема исследования раскрыта полностью.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы и соответствует действующим требованиям.

Замечания

Существенных критических замечаний к работе нет. В тексте встречаются единичные стилистические погрешности и опечатки, не влияющие на общую положительную оценку и научно-практическую значимость исследования. В порядке обсуждения можно пожелать автору продолжить исследование с оценкой влияния разработанной методики на качество жизни пациентов в отдаленном периоде.

Заключение

Таким образом, диссертация Фальтина Владимира Владимировича на тему «Совершенствование анестезиологического обеспечения радикальных операций у больных раком желудка», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, законченной научно-исследовательской работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для клинической онкологии и анестезиологии-реаниматологии – доказана эффективность и обоснована целесообразность применения комбинированной анестезии ксеноном и дексметомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией у больных раком желудка при радикальных операциях.

Автором соблюдены все требования, предъявляемые к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук в части полноты опубликования результатов исследования (11 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, патент РФ на изобретение), корректного соблюдения заимствований, определения личного участия в выполнении исследования, требований к оформлению текста работы. Диссертация по своей актуальности, объему и методологическому уровню выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости соответствует требованиям ВАК пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842 (в действующей редакции), а автор – Фальтин Владимир Владимирович – заслуживает присуждения искомой

