

Отзыв официального оппонента

профессора, доктора медицинских наук, профессора кафедры нейрохирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Лазарева Валерия Александровича на диссертацию Сычева Александра Анатольевича «Инфекционные осложнения у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.10. – Нейрохирургия, 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Актуальность темы выполненной работы

Представленная диссертационная работа посвящена одной из сложных задач современной нейрохирургии и нейрореанимации - лечению пациентов с черепно-мозговой травмой. ЧМТ характеризуется высоким уровнем смертности и тяжелой инвалидизации по всему миру (Jinadasa S., 2016; Stein D.M., 2017; Vella M.A., 2017), в год регистрируется от 100 до 600 случаев ЧМТ на 100 000 населения (данные варьируются в зависимости от применяемых методов исследования и критериев). Риск возникновения инфекционных осложнений у пациентов с ЧМТ выше по сравнению с другими пациентами, в том числе из-за непосредственной тяжести пациентов, использования инвазивных устройств и ряда других факторов. Необходимо отметить, что в отечественной и западной литературе проблема инфекционных осложнений у пациентов с ЧМТ освещается довольно ограниченно.

Инфекционные осложнения характеризуется вазодилатацией, что приводит к снижению системного артериального давления и гипоперфузии. В условиях острой ЧМТ, снижение АД влечёт за собой уменьшение церебрального перфузионного давления и усиливает ишемию головного мозга.

Современное состояние проблемы инфекционных осложнений у пациентов с ЧМТ: отсутствие хорошо спланированных исследований в этой области, трудности в интерпретации данных (повышение воспалительных маркеров может наблюдаться непосредственно на фоне травмы). Также отсутствует единый подход к эмпирической антибактериальной терапии.

Проведение анализа эпидемиологического профиля инфекции у пациентов в остром периоде ЧМТ крайне актуально поскольку это позволит рационализировать подходы к ранней эмпирической антибактериальной терапии у данной категории пациентов.

Таким образом, изучение частоты, структуры, хирургических факторов риска и патофизиологических коррелятов инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ является приоритетной задачей в структуре нейрохирургической и реанимационной помощи.

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

Сформулированные в диссертации положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа данных обследованных 424 пациентов и результатов выполненных исследований. Данные, полученные в результате исследования, проанализированы с помощью статистических методов, реализованных в современном программном обеспечении. Исследуемый материал представлен наглядно в табличном и графическом форматах. Выводы логично основаны на результатах работы, полностью соответствуют ее цели и решаемым задачам. В результате качественной статистической обработки данных и наглядному представлению результатов работы в тексте диссертации, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

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

В результате проведенного исследования впервые описана эпидемиология и структура инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде ЧМТ, а также комплексно изучена взаимосвязь различных вариантов инфекционных осложнений с исходами госпитального лечения.

Проведен анализ этиологии различных вариантов инфекционных

осложнений у данной когорты пациентов более чем за десятилетний период наблюдения. Кроме того, исследована резистентность и чувствительность микроорганизмов, вызывавших инфекционные осложнения у пациентов в остром периоде ЧМТ, к антибактериальным препаратам. В результате выполненной работы впервые систематизированы подходы к эмпирической антибактериальной терапии у данной категории пациентов.

Впервые выполнена оценка взаимосвязи между частотой развития инфекции и выраженностью интракраниальных повреждений по данным магнитно-резонансной томографии. Проведен анализ взаимосвязи инфекционных осложнений и вариантов хирургических вмешательств.

В результате проведенного исследования впервые оценена динамика уровня цитокинов в плазме крови в ответ на ЧМТ, на фоне развития инфекционных осложнений и в зависимости от исходов заболевания.

Впервые проанализирована взаимосвязь нарушений системной гемодинамики на фоне развития комплекса инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ. Описан гемодинамический профиль пациентов в остром периоде ЧМТ по данным методики транспульмональной термодилуции, в том числе на фоне развития инфекционных осложнений. Проведен анализ эффективности действия симпатомиметических препаратов или их сочетания у пациентов с тяжелой ЧМТ; сформулирован алгоритм их использования в зависимости от гемодинамического профиля.

В результате комплексного анализа впервые оценены нарушения системы гемостаза на фоне развития инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде изолированной тяжелой ЧМТ: выявлено преобладание гипо- и гиперкоагуляции в зависимости от сроков ЧМТ и развития инфекционных осложнений.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 47 печатных работ, из них 27 статей -

в научных рецензируемых изданиях, включенных в перечень ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 7 статей – в зарубежных рецензируемых журналах (индексируемых в международной базе данных Scopus), 1 – монография, 1 глава – в монографии, а также 11 работ – в виде тезисов и материалах в сборниках российских и международных конференций, съездов и конгрессов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, недостатки работы

Диссертация построена по классическому плану, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 238 страницах и иллюстрирована 110 рисунками и 48 таблицами. Список литературы представлен 245 работ (из них 22 – отечественных, 223 – зарубежных). Работа дополнена 8 приложениями.

Во введении автор представляет актуальность проблемы инфекционных осложнений в остром периоде ЧМТ, обосновывает цель и задачи диссертационной работы.

В «Обзоре литературы» раскрывается проблема инфекционных осложнений в остром периоде ЧМТ и их возможных патофизиологических коррелятов, анализ современных сведений по исследуемому вопросу. Работа написана свободным языком, хорошо и с интересом читается.

Глава «Материалы и методы» посвящена описанию клинического исследования, лежащего в основе диссертации, критериям включения и исключения, а также дизайну исследования. Приведены особенности формирования групп наблюдения для различных задач исследования.

В главе, посвященной результатам собственных исследований, описана структура и эпидемиология инфекционных осложнений. Согласно полученным

данным, у пациентов с инфекционными осложнениями необходимость в продлении ИВЛ была достоверна выше, чем у пациентов без инфекции. Благоприятный исход (ШИГ 4-5 баллов) у данных пациентов наблюдался достоверно реже. Кроме того, на фоне инфекции наблюдалось трехкратное увеличение длительности пребывания пациента в ОРИТ, двукратное увеличение числа койко-дней, проведенных в стационаре.

При анализе влияния хирургической тактики на частоту инфекции, выявлена достоверная корреляция между выполнением резекционной трепанации с удалением вдавленного перелома и/или гематомы, а также выполнением односторонней декомпрессии и развитием инфекции области хирургического вмешательства. Выявлена достоверная корреляция между установкой НВД и развитием инфекции ЦНС, при этом корреляции с инфекциями каких-либо других локализаций не выявлено.

Чаще всего инфекционные осложнения наблюдались у пациентов с выраженными интракраниальными повреждениями, характеризующихся как 4-8 категория согласно МРТ-классификации по А.А. Потапову и Н.Е. Захаровой, и тип 3 и 4 по шкале Фиршинга. Наиболее распространенным (58,7 %) инфекционным осложнением у пациентов с ЧМТ является пневмония.

При анализе полученных данных микробиологических исследований в период за 11 лет, отмечается увеличение числа грамотрицательной флоры. Выполнена систематизация подходов к эмпирической антибактериальной терапии у данной категории пациентов.

Определено влияние ЧМТ и инфекционных осложнений на уровень интерлейкинов в крови и их динамику. ЧМТ приводит к повышению концентрации IL-6 и IL-2 в крови с последующим снижением в течение 48 часов. На фоне развития инфекционных осложнений, начиная с 3 суток после ЧМТ, отмечается увеличение концентрации интерлейкинов с достижением пиковых значений на 5 сутки с момента ЧМТ. У пациентов с неблагоприятным исходом уровни IL-6 и IL-2 значимо выше.

Развитие инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде ЧМТ усугубляет нарушения системной гемодинамики. В этот период выявлена отрицательная корреляция между концентрацией IL-2 и вариабельностью ударного объема, а также прямая корреляция между концентрацией воспалительных маркеров IL-2, IL-6 и ЧСС. При этом на фоне повышения концентрации IL-2 отмечалось достоверное повышение индекса проницаемости легочных сосудов.

У пациентов в остром периоде ЧМТ наиболее типичными нарушениями системной гемодинамики являются: снижение индекса системного сосудистого сопротивления и повышение индекса внесосудистой воды легких на фоне возросшей проницаемости сосудов. Учет этих параметров, в сочетании с динамическими показателями системного кровообращения, в абсолютном большинстве наблюдений, позволяет поддерживать целевые значения АД, индивидуализируя темп и объем инфузионной терапии, дозу симпатомиметика.

На фоне ЧМТ и инфекционных осложнений, отмечается увеличение концентрации IL-6. У пациентов с ЧМТ выявлено прогрессирующее увеличение концентрации фибриногена, наиболее вероятно связанное не только с активацией гемостаза тканевым фактором, но и со сверхэкспрессией IL-6.

Используя методику ротационной тромбоэластометрии, выявлены признаки гиперкоагуляции, которая часто не диагностируется стандартной коагулограммой: начиная с 4 суток у 14,8% пациентов с тяжелой ЧМТ отмечалось появление гиперкоагуляции за счет повышения плотности сгустка (MCF EXTEM более 72 мм) за счет вклада фибриногена (MCF FIBTEM у данных пациентов превышал 25 мм), к 7 суткам данные изменения были характерны для 85,2% пациентов с тяжелой ЧМТ. Начиная с 4 суток у 13,3% пациентов с ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ отмечается появление гиперкоагуляции (так же за счет повышения плотности сгустка за счет вклада фибриногена), достигающей пика к 7 суткам - 53,3% пациентов.

Представленные данные и их обсуждение логично приводят к заключению. Количество выводов, представленных в диссертации,

соответствует числу поставленных задач. На основании выполненной работы сформулированы рекомендации, которые могут применяться в практическом здравоохранении для улучшения результатов комплексного лечения нейрохирургических пациентов с черепно-мозговой травмой.

Автореферат представлен на 50 печатных листах, иллюстрирован 17 рисунками и 4 таблицами. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автореферат написан литературным языком, в нем выдержан научный стиль изложения. Структура и содержание автореферата соответствуют предъявляемым требованиям и содержанию диссертации.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертация Сычева Александра Анатольевича «Инфекционные осложнения у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.10. – Нейрохирургия, 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, является законченной, самостоятельной научной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований и разработок, содержится решение крупной и актуальной научной проблемы – улучшения результатов комплексного лечения нейрохирургических пациентов в остром периоде ЧМТ на основе всесторонней оценки инфекционных осложнений и их патофизиологических коррелятов, систематизации подходов к эмпирической антибактериальной терапии, а также созданию алгоритмов лечения, основанных на показателях гемодинамики данной когорты пациентов, имеющей существенное значение, как для нейрохирургии, так и для анестезиологии и реаниматологии, что соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением

Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями на 26 сентября 2022 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а соискатель достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.10. – Нейрохирургия, 3.1.12. – Анестезиология и реаниматология.

Профессор кафедры нейрохирургии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Лазарев Валерий Александрович

«07» февраля 2023 г.

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

Подпись д.м.н., проф. Лазарева В.А. заверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Чесотарова Татьяна Александровна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1,
тел. +7 (495) 680-05-99, E-mail: rmapo@rmapo.ru
<https://rmapo.ru/>