

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Кондратьева Анатолия Николаевича на диссертационную работу Яковлева Алексея Александровича «Немедикаментозные технологии нейрореабилитации пациентов, находящихся в продленном и хроническом критическом состоянии после тяжелого повреждения головного мозга», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.12. анестезиология и реаниматология.

### Актуальность темы исследования

Хроническое критическое состояние (ХКС), формирующееся у пациентов после тяжелого повреждения головного мозга (вследствие инсульта, черепно-мозговой травмы или оперативных вмешательств), является одной из наиболее серьезных проблем современной медицины. Согласно данным мировой и отечественной литературы, общая выживаемость пациентов, находящихся в ХКС, не превышает 40–50 %, а число таких пациентов неуклонно увеличивается и, по прогнозам, может удвоиться в ближайшие десятилетия. Эти пациенты характеризуются крайне тяжелым соматическим состоянием, выраженной полиорганной дисфункцией, нарушениями сознания, моторными и респираторными расстройствами, психоневрологическим дефицитом и высокой степенью инвалидизации.

В структуре причин формирования ХКС особое место занимают тяжелые повреждения головного мозга, включая как травматические, так и сосудистые поражения. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается одной из наиболее частых причин госпитализации и инвалидизации в молодом и пожилом возрасте. Инсульт, в свою очередь, является второй по частоте причиной смертности в мире и одной из основных причин инвалидности в Российской Федерации. Значительная доля пациентов, перенесших инсульт

или ЧМТ, нуждается в длительном пребывании в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), что сопряжено с высокой частотой осложнений, включая пролежни, дисфагию, мальнутрицию, инфекции, спастический синдром и нарушения сознания.

Несмотря на существование отдельных программ медицинской реабилитации, роль немедикаментозных технологий в структуре комплексной помощи данной категории больных до настоящего времени оставалась недостаточно определенной. Пациенты в ХКС традиционно исключаются из большинства реабилитационных протоколов из-за выраженной полиморбидности и нестабильности состояния. Между тем, внедрение инновационных немедикаментозных методик на этапах ранней нейрореабилитации может не только повысить реабилитационный потенциал, но и сократить сроки лечения, снизить частоту летальных исходов и улучшить качество жизни пациентов и членов их семей.

Следует отметить, что одним из аспектов актуальности этой диссертации связан с существующей в настоящее время организационной неопределенностью реабилитации пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Реальным координатором и ответственным исполнителем системы восстановительных мероприятий является анестезиолог-реаниматолог. На данном этапе развития реабилитологии — это логичное и правильное решение проблемы.

Диссертация Яковлева А.А. посвящена разработке, клинической апробации и внедрению немедикаментозных технологий нейрореабилитации у пациентов, находящихся в продленном и хроническом критическом состоянии после тяжелого повреждения головного мозга. В диссертационном исследовании решается целый ряд актуальных задач современной анестезиологии и реаниматологии, связанных с расширением реабилитационного потенциала пациентов, перенесших инсульт, черепно-

· мозговую травму и другие тяжелые поражения центральной нервной системы.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Яковлева А.А., подтверждается как глубиной проработки научной проблемы, так и комплексным, поэтапным характером проведенных клинических исследований. Исследование основано на анализе данных 433 пациентов, находившихся в продленном и хроническом критическом состоянии в результате тяжелых повреждений головного мозга, что обеспечило высокую репрезентативность и достоверность результатов.

Структура работы построена на проведении серии оригинальных · одноцентровых клинических исследований с различными дизайнами – в том числе рандомизированных, двойных слепых, контролируемых – что позволило объективно оценить эффективность немедикаментозных методик на разных этапах нейрореабилитационного процесса. Каждая из семи методик (3D-моделирование и краниопластика, плазма холодного тлеющего разряда, низкоэнергетическая лазерная терапия, магнитная стимуляция, оригинальное вентрикуло-перитонеальное шунтирование, спинальная электростимуляция и адаптивная фагопрофилактика) прошла клиническую апробацию в рамках отдельного исследовательского блока, в соответствии с утвержденными протоколами и этическими стандартами.

Достоверность полученных данных обеспечивается строгим соблюдением критериев включения и исключения, наличием контрольных групп, продуманной системой шкальных и инструментальных оценок, а также применением современных методов статистического анализа. Используемые аналитические инструменты охватывали как

параметрические, так и непараметрические подходы, а выбор критериев обоснован в разделе методологии.

Особое внимание в диссертации уделено описанию протоколов вмешательства, параметров используемого оборудования и стандартов оценки эффективности, что обеспечивает высокую воспроизводимость исследований. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, обладают клинической значимостью и подкреплены объективными показателями улучшения состояния пациентов – как по шкальным, так и по морфологическим, иммуногистохимическим, микробиологическим данным.

Результаты исследования апробированы на множестве научных форумов, включая ведущие профильные конференции по реаниматологии, нейрохирургии и реабилитации. Положения, вынесенные на защиту, соответствуют заявленной цели и задачам работы и отражают существенный вклад в области анестезиологии и реаниматологии.

Материалы диссертации прошли широкую апробацию на различных российских и международных научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 40 печатных работы, в том числе 2 научных статей из списка RSCI, и 13 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed).

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Научная новизна диссертационного исследования Яковлева А.А. заключается в разработке и клинической апробации мультикомпонентной системы немедикаментозной нейрореабилитации пациентов в хроническом критическом состоянии, основанной на поэтапном применении современных технологий, ранее не использовавшихся в комплексе для данной категории больных. Впервые обоснована и реализована интеграция инновационных методик в протокол нейрореабилитации, направленный на восстановление

соматических и неврологических функций у пациентов с длительным нарушением сознания, выраженным моторным дефицитом, расстройствами глотания и пролежневыми осложнениями. Предложены оригинальные решения, касающиеся применения индивидуализированной краниопластики с использованием технологий трёхмерной печати, а также внедрения новых подходов к лечению трофических нарушений с использованием плазмы холодного тлеющего разряда и низкоэнергетического лазерного воздействия. Впервые показана возможность эффективной коррекции крикофарингеальной недостаточности посредством магнитной стимуляции с эндоскопической навигацией у пациентов с ХКС. Существенным элементом новизны является модификация методики вентрикуло-перитонеального шунтирования, позволившая улучшить исходы у больных с гидроцефалией. Также впервые на отечественном материале продемонстрирована клиническая эффективность спинальной электростимуляции у пациентов с хроническими нарушениями сознания и выраженным спастическим синдромом. Особое значение имеет внедрение технологии адаптивной фагопрофилактики, основанной на индивидуальном подборе бактериофагов с учетом локального микробиологического профиля, что позволило снизить риск нозокомиальных инфекций и обеспечить безопасность проведения нейрореабилитационных мероприятий.

Достоверность научных положений обеспечена масштабом и структурой проведенных исследований, охватывающих 433 пациента, с использованием современных методов оценки клинического состояния, лабораторной и инструментальной верификации эффектов, а также морфологических и иммуногистохимических подтверждений репаративных процессов.

### **Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы**

Работа построена по традиционному принципу, оформление и последовательность изложения материала отвечают установленным

требованиям. Диссертация изложена на 207 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, изложение результатов собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, библиографический список и приложения. Список литературы содержит 310 источников, включая 73 отечественных и 237 зарубежных публикаций. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 18 таблицами, что обеспечивает наглядность и полноту представления результатов.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, указывает положения, выносимые на защиту, научную новизну и практическую значимость, а также определяет соответствие диссертации паспорту специальности. Приведены сведения о личном вкладе автора и публикационной активности по теме работы.

В первой главе представлен подробный анализ литературы по теме нейрореабилитации пациентов в хроническом критическом состоянии. Рассматриваются эпидемиология и клиническая характеристика данной категории больных, современные представления о патогенезе и возможностях восстановительного лечения. Значительное внимание уделено анализу существующих немедикаментозных технологий и их ограниченному применению в группе пациентов с длительными нарушениями сознания, тяжелым соматоневрологическим дефицитом и полиорганной дисфункцией. Критически освещены пробелы в доказательной базе, что служит обоснованием для разработки и клинической валидации новых методов.

Во второй главе детально описаны материалы и методы исследования. Представлены критерии включения и исключения, охарактеризованы параметры наблюдаемой когорты (433 пациента), приведены принципы распределения по исследовательским блокам и контрольным группам. Подробно описана методология применения семи немедикаментозных вмешательств, в том числе оригинальных технологий (3D-краниопластика,

низкоэнергетическая лазерная терапия, адаптивная фагопрофилактика и др.), а также применяемые шкалы, лабораторные и морфологические методы, подходы к статистическому анализу.

В третьей главе представлены результаты клинической апробации каждой из методик в формате отдельных блоков. Полученные данные изложены последовательно, с четкой структурой анализа. Иллюстративный материал обеспечивает наглядность представления. Эффективность методов оценена по динамике клинико-функциональных и лабораторных показателей, включая объективные шкалы, гистологические и микробиологические параметры. Отдельно рассмотрена безопасность вмешательств, частота осложнений и сопоставление с контрольными группами. Обсуждение результатов носит критически-аналитический характер. Автор сопоставляет полученные данные с литературными источниками, делает обоснованные выводы о клинической эффективности примененных технологий.

В разделе «Заключение» диссертации представлены обобщённые результаты по каждому из семи клинических направлений, подтверждающие эффективность соответствующих немедикаментозных технологий у пациентов в хроническом критическом состоянии. Указано, что применение 3D-печати для краниопластики позволяет расширить возможности нейрореабилитации уже на этапе нахождения пациента в ОРИТ. Использование холодной плазмы способствует ускорению заживления пролежней, низкоэнергетической лазерной терапии – улучшению микроциркуляции и репарации тканей, магнитная стимуляция – восстановлению глотательной функции. Усовершенствованная методика вентрикуло-перитонеального шунтирования снижает риск осложнений, спинальная стимуляция способствует улучшению сознания и снижению спастичности, а применение бактериофагов позволяет сократить частоту нозокомиальных инфекций.

Практические рекомендации сформулированы по каждой методике, с указанием конкретных условий применения и клинических эффектов. Рекомендации воспроизводимы, опираются на результаты клинической апробации и могут быть внедрены в реабилитационные протоколы учреждений, работающих с пациентами в продлённом и хроническом критическом состоянии.

Указаны направления для дальнейшей научной работы, включая необходимость масштабирования технологий, проведение дополнительных рандомизированных исследований и изучение отдалённых исходов. Также подчёркнута возможность применения разработанных подходов у других категорий пациентов с тяжёлым неврологическим дефицитом.

Автореферат полностью соответствует установленным требованиям и в полной мере отражает структуру и содержание диссертации, позволяя получить достоверное представление о цели, задачах, методах, результатах и практической значимости выполненного исследования.

### **Значимость результатов работы для науки и практики**

Результаты диссертационной работы Яковлева А.А. имеют высокую значимость как для научного сообщества, так и для клинической практики. Впервые представлены и клинически апробированы семь немедикаментозных технологий нейрореабилитации, каждая из которых доказала эффективность у пациентов в продлённом и хроническом критическом состоянии после тяжёлого повреждения головного мозга. Предложенные подходы расширяют арсенал средств, доступных для ранней и активной нейрореабилитации в ОРИТ, позволяя снизить частоту осложнений, улучшить функциональный прогноз и повысить качество жизни пациентов. Работа формирует научную основу для дальнейшего развития и стандартизации комплексных немедикаментозных вмешательств в рамках интенсивной реабилитации тяжёлых неврологических пациентов.

## **Замечания**

Существенных замечаний к работе нет. Отмечены отдельные стилистические недочёты и опечатки, на которые автору было указано. Указанные недочёты носят частный характер и не умаляют ценности представленного исследования.

В ходе анализа работы возник следующий вопрос дискуссионного характера.

Как Вы оцениваете перспективы сочетанного фармакологического и немедикаментозного подхода к реабилитации пациентов находящихся в продленном и хроническом критическом состоянии после тяжелого повреждения головного мозга?

## **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Яковлева Алексея Александровича на тему «Немедикаментозные технологии нейрореабилитации пациентов, находящихся в продленном и хроническом критическом состоянии после тяжелого повреждения головного мозга» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии анестезиологии-реаниматологии, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским

