

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора Миронова Петра Ивановича
о научно-практической ценности диссертационной работы Бударовой
Кристины Владимировны на тему: «Вариабельность сердечного ритма в
комплексе прогнозирования критических состояний у детей»,
представленной к защите на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и
реаниматология**

Актуальность исследования

Актуальность проблемы адекватной оценки тяжести состояния пациентов неонатальных и педиатрических отделений интенсивной терапии не вызывает сомнения. Известно, что системы оценки тяжести состояния должны быть проверены проспективно и во множественных условиях перед клиническим использованием. Ограничением всех формализованных балльных оценочных шкал является их дискретность. Минимальный временной порог повторной оценки 6-12 часов. Они не позволяют осуществлять мониторинг пациента в режиме реального времени.

Недостаточная научная разработанность представленной проблемы и отсутствие единства взглядов послужили поводом для выполненного данного исследования. Проведенная автором оценка клинической значимости вариабельности сердечного ритма (ВСР), является прекрасным примером прогнозирования, успешно протестированной от лаборатории до постели больного, перед ее внедрением в повседневную клиническую практику. Прежде всего, вероятно, за счет более ранней диагностики степени выраженности миокардиальной дисфункции.

Ранее K.D. Fairchild с соавторами, (Pediatr Res 2013;74: 570–575) выявили, что изменения ВСР, могут указывать на то, что у младенца развивается сепсис. Причем использование этих данных снизило риск развития летального исхода. В одном РКИ сообщалось о более низком риске развития нарушений нервно-психического развития при применении ВСР по сравнению с обычным мониторингом тяжести состояния (R.L. Schelonka с соавторами J Pediatr 2020;219:48–53).

Вероятно, что будущие системы оценки, включающие последовательные физиологические, лабораторные и клинические данные, могут еще больше улучшить прогнозирование или обнаружение младенцев с риском смерти и серьезных заболеваний, включая исход неврологического развития.

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

Научные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования основаны на динамическом наблюдении и лечении 781 ребенка в возрасте от 0 до 15 лет с развившейся или угрожающей полиорганной недостаточностью в отделениях неонатальной и детской анестезиологии-реанимации Новосибирской детской областной клинической больницы.

Исследование выполнено в две фазы: фаза 1 (2020–2021 гг.) – изучение вариабельности сердечного ритма у детей (формирующий групповой фактор – возрастной), фаза 2 (2022–2023 гг.) – изучение вариабельности сердечного ритма у новорождённых в комплексе кардиоренальных маркеров. В первую фазу исследования вошли 558 пациентов в возрасте от 1 дня до 15 лет, нуждавшихся в проведении интенсивной терапии в условиях ОРИТ или переведённых на этап профильного отделения. По возрастному критерию все пациенты распределены по 4 группам (I–IV).

Во вторую фазу исследования вошли 223 новорождённых, распределённых в две группы: соматическая – 104 человека (группа 1), хирургическая – 119 (группа 2). Исследуемые показатели регистрировали на 4 этапах: 1 – при поступлении (1-е сутки), 2 – первые сутки после оперативного лечения (для группы 2), 3 – третьи сутки, 4 – шестые-седьмые сутки.

На этапах исследования регистрировались гематологические, биохимические, гемостатические показатели, значения кислотно-основного анализа крови; биохимические показатели мочи. Трактовка альбуминурии соответствовала общепринятым диагностическим значениям: микроальбуминурия – 20–200 мг/л, протеинурия – более 200 мг/л, креатинурия – более 1,8 мг/дл. Регистрировали функциональные параметры: частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое, диастолическое артериальное давление, среднее (САД) и пульсовое давление крови (ПД), (мм рт. ст.), перфузионный индекс (ПИ). Результаты ультразвукового доплеровского исследования сердца включали линейные и объёмные расчетные показатели, вычисление фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), сердечного индекса (СИ) и индекса ударного объёма (ИУО). Лёгочную гипертензию (ЛГ) определяли посредством оценки среднего давления в лёгочной артерии (ДЛА). Состояние АНС изучалось методом кардиоинтевалографии (КИГ).

Статистическая обработка собранного материала проведена с использованием адекватных методов статистического анализа, с использованием лицензионного пакета прикладных программ «STATISTICA – 6,0» (Stat Soft, США). Для проведения ROC анализа и вычисления относительного риска использовалось приложение MedCalc (MedCalc Software, Бельгия).

Новизна и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов не вызывает сомнений. Работу отличает четко спланированный алгоритм исследований, прямо вытекающий из поставленной цели и задач.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В данном диссертационном исследовании, автором впервые представлены временные и частотные характеристики ВСР у детей разных возрастных групп, находящихся в критических состояниях. Количественно определены риски неблагоприятного исхода критических состояний у детей в зависимости от показателей вариабельности сердечного ритма.

Получены новые данные о характере влияния гемодинамической поддержки на автономную нервную систему на основе прогностической информативности индекса напряжения и динамики показателей вариабельности сердечного ритма у детей.

Впервые определены возможности комплексного неинвазивного контроля активности автономной нервной системы и маркерной стратегии в диагностике кардиоренального синдрома у новорождённых в критических состояниях. Соотнесена прогностическая ценность показателей эхокардиографии и маркеров кардиоренального синдрома при диагностике волемической перегрузки у новорождённых в критических состояниях. Впервые изучены изменения активности АНС, гемодинамических параметров и показателей кардиомаркеров у новорождённых с соматической и хирургической патологией. Предложена программа гемодинамической поддержки, разработанная методами математического моделирования, у новорождённых в критических состояниях.

По материалам диссертационного труда опубликовано 20 работ, в том числе 1 монография, 2 свидетельства о государственной регистрации базы для ЭВМ и 12 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень

рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором стратифицированы риски неблагоприятного исхода критических состояний у детей в зависимости от комплексной оценки ВСР. Установлено, что изменения спектральных показателей сердечного ритма при проведении инфузионной терапии у новорождённых в критических состояниях опережают изменения индекса напряжения (ИН). Обосновано значение ИН кардиоинтервалограммы как интегрального показателя сбалансированности АНС с высокой чувствительностью к гемодинамической нестабильности у детей в критических состояниях. Определено значение ИН как экспресс-метода оценки риска кардиоренального синдрома (КРС) в комплексе с кардиомаркерами и данными эхокардиографии (ЭХО-КГ) у новорождённых в критических состояниях. Предложена практически значимая программа гемодинамической поддержки, разработанная методами математического моделирования, для улучшения качества интенсивной терапии у новорождённых в критических состояниях. Показаны преимущества персонализированного подхода коррекции гемодинамики у новорождённых при снижении инвазивности мониторинга.

Таким образом, результаты диссертационной работы обладают значимостью для науки и практики.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

По результатам работы диссертантом представлены дополнительные диагностические и прогностические критерии риска развития летального исхода у тяжелобольных новорожденных и детей, которые могут быть использованы в отделениях неонатальной реанимации с целью оптимизации

терапии ПОН на основе своевременного модифицирования гемодинамического компонентов доставки кислорода

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация К.В. Бударовой изложена на 220 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 363 источниками, из которых 131 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 56 таблиц и 13 рисунков.

В главе «Введение» автор обосновывает актуальность выбранной темы, формирует цель, задачи, выносимые на защиту положения, характеризует новизну и практическую значимость работы, описывает личную роль в реализации поставленных задач.

Обзор литературы занимает 36 страниц текста и посвящен подробному анализу результатов исследований по теме работы.

Представленные К.В. Бударовой литературные данные позволяют заключить, что развитие синдрома полиорганной недостаточности является неспецифическим клиническим проявлением любого критического состояния, выраженность и прогрессирование которого в основном и определяет исход. У детей раннего возраста клиническая картина нарушений гемодинамики неспецифична, её диагностика отсрочена во времени и резко ограничена методами функционального обследования, что задерживает своевременное начало интенсивной терапии. Заболевания. Анализ вариабельности сердечного ритма способен отражать степень напряжения регуляторных систем и их сдвигов в сторону гиперергии или анергии. Оба состояния высоко вероятны, но закономерности их возникновения не разработаны у детей разных возрастных групп.

В главе «Материалы и методы исследования» автор описывает дизайн исследования, дает характеристика изучаемых групп новорожденных детей, подробно описывает клинико-лабораторные и функциональные методы исследования, указываются использованные в работе методы статистических исследований. Диссертант описывает критерии включения и исключения при формировании выборок. Научная работа одобрена этическим комитетом учреждения по месту выполнения диссертации.

В третьей главе автор исследует особенности ВСР у пациентов отделений интенсивной терапии различных возрастных групп. Результаты оценки вариабельности сердечного ритма при развитии критических состояний у детей разных возрастов имели значимые отличительные характеристики. Определены исходно высокий уровень симпатикотонии и доминирование центрального контура регуляции ритма сердца у детей до 1 года, более выражены у новорождённых. Высокие значения индекса напряжения, амплитуды моды, узкий вариационный размах кардиоинтервалов в комплексе со сниженным диапазоном осциллятора объёмной регуляции (HF) и ростом значений барорегулятора (LF) соответствовали стационарности сердечного ритма со стабилизирующим эффектом централизации управления сердечно-сосудистой системы в условиях перенапряжения. Действие стрессового (то есть абсолютно неспецифического) ответа, сопровождающего инициацию критического состояния, сформировало неспецифическую картину напряжения регуляторных звеньев автономной нервной системы. У детей старшего возраста преобладание активности центральных механизмов регуляции над автономными объяснялось срывом адаптации в рамках течения основного заболевания и возможностями сознательного (волевого) противодействия патологии. Увеличение показателей PNN50, вариационного размаха, со снижением aMo и расчетных индексов характеризовало восстановление вариабельности сердечного ритма. Сопоставимость

нормальной доли спектральных волн высокой и низкой частот у детей III и IV групп подтверждало удовлетворительное состояние системы регуляции сосудистого тонуса и отсутствие дыхательной аритмии

Четвертая глава демонстрирует значения ВСР в различных возрастных группах при проведении инфузионной терапии. Независимо от возраста, гемодинамический ответ на объём экстренной регидратации в условиях эпидуральной анестезии был ограничен, при этом отмечены и возрастные особенности реакций: у новорождённых – нарастание тахикардии, у детей старшего возраста – повышение артериального давления. Клинически яркий симпатолитический эффект достигнут у детей старшего возраста за счет стимуляции объёмов барорегуляторов. При созревании систем регуляции сосудистого тонуса и насосной функции сердца режим экстренной регидратации способствовал экономной работе сердечно-сосудистой системы у детей старшего возраста, у новорождённых определено перенапряжение симпатического звена АНС при адаптации к водной нагрузке

Пятая глава демонстрирует результаты второй фазы исследования. Соискатель показала, что новорождённые после хирургического вмешательства демонстрировали клиническую картину несоответствия стабильности рутинных показателей гемодинамики с уровнем симпатикотонии. В первые–вторые сутки жизни характеризовались работой миокарда в условиях сниженной преднагрузки (высокое сосудистое сопротивление в легочных артериях) и высокой постнагрузки (шунтирование крови справа налево). При сниженной растяжимости миокарда сердечный выброс поддерживался за счёт тахикардии в условиях симпатотонии. Физиологически данное состояние интерпретировалось как «реакция защиты», ноцицептивные волокна депрессорного типа рефлекторно оказывали сдерживающее влияние на симпатическую систему. Симпатикотония и изменения спектрального фона сердечного ритма у новорождённых с

сердечно-легочной недостаточностью отражали снижение вариабельности ритма и напряженность регуляторных систем с возможным срывом адаптации

Шестая глава работы на основе изучения взаимосвязей между показателями вариабельности сердечного ритма и клинико-лабораторными результатами у исследуемых новорожденных и предлагает обоснованный алгоритм гемодинамической поддержки у новорождённых в критических состояниях.

В разделе «обсуждение» автор обобщает полученные результаты и указывает на решение каких именно практических задач они были направлены.

Диссертация построена логично, написана хорошим литературным языком, решенные задачи полностью раскрывают цель работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинствами данной работы является подробный анализ возможностей кардиоинтервалографии в мониторинге тяжести состояния пациентов неонатальных и педиатрических отделений интенсивной терапии. Она позволила выявить адъювантные диагностические критерии ПОН и новые предикторы риска развития летального исхода у новорожденных детей.

Автором впервые представлена программа гемодинамической поддержки у критически больных детей. Причем данный алгоритм предполагает наличие обратной связи для ранней коррекции выбранной тактики как волеической, так и вазоактивной терапии.

В тоже время проведенное исследование, совершенно закономерно обуславливает появление ряда дискуссионных положений. Прежде всего, необходимо обоснование использования шкалы aSOFA, как у детей, так и у недоношенных новорожденных. Ведь ни одна педиатрическая шкала оценки

тяжести состояния официально не применяется у недоношенных новорожденных?

Из представленных в диссертации данных не совсем ясно, можно ли на основании данных ВСП определить показания к ограничительной тактике инфузионной терапии у недоношенных новорожденных?

Разграничиваются ли вами понятия миокардиальная дисфункция и шок у исследуемых пациентов?

В целом, отмеченные недостатки работы не являются значимыми и представляют интерес только в плане дискуссионного их обсуждения. Выводы, сделанные автором, обоснованы и подтверждаются большим клиническим материалом с хорошей статистической обработкой данных. Автореферат полностью отражает суть проведенного исследования и ключевые положения диссертационной работы. Общая оценка работы положительная.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Бударовой Кристины Владимировны на тему: «Вариабельность сердечного ритма в комплексе прогнозирования критических состояний у детей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиологии и реаниматология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной проблемы – улучшение результатов интенсивной терапии за счет повышения эффективности гемодинамической поддержки у пациентов педиатрических и неонатальных ОРИТ.

Работа Бударовой Кристины Владимировны по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении

ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор



П.И. Миронов

Дата: 21 августа 2024 года

Сведения: Миронов Петр Иванович, доктор медицинских наук (14.01.20 – анестезиология и реаниматология), профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3

тел. (347) 272-41-73, факс 272-37-51

[http:// www.bashgmu.ru](http://www.bashgmu.ru)

E-mail: rectorat@bashgmu.ru



П.И. Миронова

Ректор ФГБОУ ВО БГМУ
России

