

Отзыв
официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента
Баутина Андрея Евгеньевича на диссертацию

Бахаревой Юлии Александровны «Ранняя активизация детей первого года жизни после операций с искусственным кровообращением по поводу сложных врождённых пороков сердца», на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.20 - анестезиология и реаниматология

Актуальность избранной темы

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что важнейшим направлением повышения эффективности оказания кардиохирургической помощи является ранняя активизация пациентов, позволяющая снизить частоту осложнений операций на сердце и, таким образом, улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты вмешательств. Однако, если для взрослых пациентов клиническая эффективность ранней активизации подтверждена в рандомизированных исследованиях, работ на эту тему, выполненных в детской кардиохирургии мало, а при вмешательствах у новорожденных этот подход описан лишь в единичных небольших исследованиях. Указанное обстоятельство делает более чем актуальными новые работы на эту тему.

Недостаточная разработанность концепции ранней активизации в группе кардиохирургических пациентов первого года жизни обусловлена несколькими причинами. Во-первых, невозможностью простого переноса подходов, принятых у взрослых кардиохирургических больных, ввиду анатомо-физиологических особенностей детей. Во-вторых, комплексным характером этой проблемы, не позволяющим добиться клинической эффективности ранней активизации путем применения лишь какой-либо одной хорошо зарекомендовавшей методики (например использования галогенсодержащих ингаляционных анестетиков). Таким образом, остро

стоит необходимость в проведении комплексных, теоретически обоснованных исследований концепции активизации кардиохирургических пациентов раннего детского возраста, что дополнительно подчеркивает актуальность выполненной диссертации. Указанные открытые теоретические и клинические проблемы определили цель исследования: улучшить результаты хирургических вмешательств по поводу сложных врожденных пороков сердца с искусственным кровообращением у детей грудного возраста путем изучения, обоснования и широкого внедрения комплекса лечебных мер, обеспечивающих раннюю послеоперационную активизацию.

Сильной стороной работы, определившей достижение поставленной цели, стал комплексный подход к разработке концепции активизации пациентов раннего детского возраста. Соискатель выдвинула гипотезу, согласно которой клинически эффективная ранняя активизация возможна при решении нескольких ключевых задач: выбора адекватного метода анестезии, обеспечения интраоперационной адьювантной кардиопротекции, снижения выраженности системного воспалительного ответа и проявлений оксидативного стресса, адекватной нутриционной поддержки. Для решения поставленных задач было проведено несколько отдельных рандомизированных контролированных исследований, подтвердивших клиническую эффективность предложенных автором методик. Логичным завершением работы стало изучение совокупного применения найденных путей, подтвердившее возможность реализации ранней активизации и ее высокую клиническую эффективность.

Научная новизна, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, достоверность полученных результатов

Диссертационная работа Бахаревой Ю.А. безусловно обладает научной новизной, которая определяется комплексом впервые проведенных исследований и полученных в них результатов. Автор впервые сравнила

клиническую эффективность тотальной внутривенной анестезии на основе кетамина и комбинированной анестезии с применением севофлурана при операциях с искусственным кровообращением (ИК) у детей первого года жизни. Впервые при кардиохирургических вмешательствах в этой возрастной группе обоснована эффективность использования ингаляционной анестезии севофлураном для интраоперационной кардиопротекции. Представленные материалы указывают на то, что именно Ю.А. Бахаревой принадлежит приоритет в научном обосновании использования сбалансированного комплекса антиоксидантов для снижения реперфузионного повреждения миокарда и улучшения утилизации кислорода при операциях на сердце у детей первого года жизни. В диссертационной работе впервые обоснована необходимость использования аппарата для аутогемотрансфузии в сочетании с предперфузионной обработкой донорской эритроцитной взвеси и остаточного объема аппарата ИК для уменьшения системной воспалительной реакции (СВР) после коррекции врожденных пороков сердца (ВПС). Автором впервые проведен научный анализ возможностей быстрой нормализации обменных процессов у детей грудного возраста с гипотрофией 1-2 степени в periоперационном периоде вмешательств по поводу ВПС и разработана модифицированная методика нутриционной поддержки. Проведенный научный поиск позволил соискателю впервые предложить комплекс мер, направленный на реализацию концепции ранней активизации детей грудного возраста, оперированных в условиях ИК и доказать его эффективность.

Обоснованность выносимых на защиту положений поддерживается как ясной, тщательно проработанной методологией работы, так и качественно выполненным исследовательским этапом. Ю.А. Бахарева грамотно сформулировала основную гипотезу, точно соответствующую поставленной цели. Для дальнейшего изучения гипотезы были правильно определены задачи, в полной мере решенные путем выполнения комплекса проспективных рандомизированных исследований, проведенных в совокупной выборке из

422 детей первого года жизни. Указанные исследования имели грамотно построенный дизайн, соответствующий современной концепции доказательной медицины. Для изучения эффективности мер достижения ранней активизации пациентов Ю.А. Бахарева применила панель лабораторных, инструментальных и клинических исследований. В качестве критериев адекватности интраоперационной защиты миокарда были использованы современные, хорошо зарекомендовавшие себя в исследовательской и клинической практике подходы – определение активности маркера повреждения миокарда (тропонина I), учет данных транспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) и анализ клинических показателей. Активность свободно-радикальных процессов была изучена на основе анализа динамики концентрации трансферина и церулоплазмина. Кроме того, для подтверждения эффективности интраоперационного применения антигипоксантов были исследованы показатели транспорта и утилизации кислорода. Выраженность системной воспалительной реакции (СВР) оценивалась на основе анализа активности цитокинов - интерлейкина-6, интерлейкина-10 и С-реактивного белка.

Анализ представленной диссертационной работы позволяет сделать заключение о том, что данные были аккуратно собраны, затем должным образом систематизированы и обработаны с привлечением современных методов статистического анализа. Суждения автора, сделанные при интерпретации результатов исследования, сомнений не вызывают. Выводы логично вытекают из тщательно выполненного научного анализа полученных данных.

Таким образом, представленные Ю.А. Бахаревой результаты достоверны, а сделанные заключения, выводы и рекомендации в достаточной степени обоснованы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В результате проведенного исследования определено, что использование в качестве компонента анестезии ингаляционного анестетика севофлурана обеспечивает раннее пробуждение, быструю экстубацию и активизацию после кардиохирургических операций, выполненных у детей первого года жизни. Ингаляция во время операции севофлурана, в том числе и в контур аппарата ИК обеспечивает дополнительный кардиопротективный эффект, позволяя профилактировать послеоперационную сердечную дисфункцию. Доказано, что введение в организм комплекса антиоксидантов и антигипоксантов во время реперфузии обеспечивает эффективную защиту миокарда от повреждающего эффекта ишемии и реперфузии, снижает вероятность развития сердечной недостаточности и улучшает транспорт кислорода. Комплексное использование сепаратора клеток крови, включающее предперфузационную обработку донорской эритроцитарной взвеси с последующей подготовкой резидуального объема кордиотомного резервуара аппарата ИК помогает уменьшить степень выраженности СВР и снижает время пребывания детей в стационаре. Автором доказано, что изменение протокола периоперационного питания у детей первого года жизни с гипотрофией 1-2 степени способствует ранней реабилитации больных за счет сохранения белково-энергетического баланса и снижает возможность развития послеоперационных нозокомиальных пневмоний. На основе результатов исследования выявлено, что комплексное использование всех рассмотренных компонентов ранней активизации помогает снизить летальность, ассоцииированную с инфекционными осложнениями при операциях на сердце в условиях ИК у детей первого года жизни.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Достигнутые в диссертации результаты и сделанные выводы могут существенно повысить уровень оказания кардиохирургической помощи

детям. Автором предложен оптимальный способ проведения анестезиологического пособия у детей первого года жизни при операциях в условиях ИК. Разработан и апробирован метод профилактики сердечной недостаточности путем уменьшения реперфузионных нарушений посредством использования комплекса антиоксидантов и антигипоксантов. Клинически доказана эффективность комплексного применение сепаратора клеток крови, как для снижения опасности кровопотери, так и для уменьшения выраженности СВР. Предложен протокол периоперационной нутритивной поддержки, способствующий профилактике послеоперационных осложнений у детей первого года жизни с гипотрофией 1-2 степени. По моему мнению, достигнутые результаты позволяют рекомендовать разработанный комплекс мер по ранней активизации детей первого года жизни к широкому применению в кардиохирургических клиниках. Найденные автором пути снижения интраоперационного повреждения миокарда, выраженности СВР и свободно-радикального стресса необходимо широко отразить в программах дополнительного профессионального образования для кардиоанестезиологов и кардиохирургов. Использованные Ю.А. Бахаревой эффективные методологические и исследовательские подходы к изучению интраоперационного повреждения миокарда, СВР и свободно-радикального стресса могут быть рекомендованы к широкому применению при планировании и организации других научных проектов.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертация построена по традиционной схеме, изложена на 258 страницах машинописного текста хорошим литературным языком. Работа включает введение, обзор источников литературы, главу, описывающую материалы и методы, шесть глав, представляющих собственно результаты исследования, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Текст иллюстрирован 59 таблицами и 60 рисунками. В

указателе литературы приведены 233 отечественных и 199 зарубежных источника, значительная часть которых представлена работами, опубликованными в последние 5 лет.

В разделе «Введение» обосновывается актуальность исследования. Цель работы сформулирована ясно, задачи раскрывают цель, показана научная новизна и практическая значимость работы, выносимые на защиту положения.

Глава «Обзор литературы» отражает современное состояние проблемы. В обзоре автору удалось представить убедительное обоснование актуальности и новизны темы его диссертационного исследования.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» дана характеристика включенных пациентов, описаны использованные методы их обследования. В этой главе представлено подробное описание примененных методик анестезии, искусственного кровообращения и защиты миокарда. Вторая глава содержит сведения о методах контроля эффективности кардиопротекции, выраженности СВР, состояния транспорта и утилизации кислорода, кроме того, в ней описана методика нутритивной поддержки и способы ее оценки.

В третьей главе приводятся клинические результаты применения трех методик общей анестезии. В этой главе автор выполнил анализ полученных данных о времени пробуждения, сроках проведения респираторной поддержки и случаях реинтубации с точки зрения соответствия изучаемых методик концепции ранней активизации. Выполненное исследование показало, что оптимальной являются методы общей анестезии на основе севофлурана, в том числе с подачей анестетика в контур аппарата ИК.

Четвёртая глава посвящена кардиопротективным компонентам анестезиологического обеспечения и оценке их эффективности для профилактики послеоперационной миокардиальной дисфункции. На основе изучения активности маркера повреждения миокарда, показателей центральной гемодинамики и клинического течения, Ю.А. Бахарева

показала, что в наибольшей степени интраоперационная кардиопротекция достигается при использовании общей анестезии на основе севофлурана.

В пятой главе убедительно продемонстрирована эффективность профилактики сердечной недостаточности при интраоперационном применении комплекса антиоксидантов и антигипоксантов.

В шестой главе рассмотрены вопросы комплексного использования сепаратора клеток крови для снижения выраженности системного воспалительного ответа с целью достижения эффективной реализации концепции ранней активизации детей после кардиохирургических операций.

В седьмой главе автор исследует эффективность разработанного модифицированного протокола периоперационного питания для детей с гипотрофией 1-2 степени, основанного на применении полуэлементных смесей. Продемонстрирована возможность эффективной нормализации содержания общего белка, альбуминов и трансферрина в крови перед операцией и в первые 10 суток послеоперационного периода, а также более быстрый набор массы тела детей при сравнении с традиционной нутриционной поддержкой.,

Восьмая глава посвящена анализу клинической эффективности совокупного применения разработанных автором методик обеспечения концепции ранней активизации детей первого года жизни после операций в условиях ИК. Проведенное исследование показало возможность не только снижения сроков проведения респираторной поддержки, но и уменьшение частоты развития гнойных бронхитов и нозокомиальных пневмоний при сравнении с группой исторического контроля.

В главе «Обсуждение» Ю.А. Бахарева обобщает результаты проведенных комплексных исследований. В этой части диссертации представлено сравнение полученных данных с работами других авторов, а также приводятся объяснения найденным различиям между изучаемыми группами.

Заключение диссертации построено как всесторонний, глубокий и критический анализ результатов, полученных автором. Достаточный объём клинического материала и высокий научно-методический уровень проведенных исследований позволили Ю.А. Бахаревой сформулировать убедительные выводы, свидетельствующие о решении всех задач исследования и достижении его цели. Практические рекомендации чёткие и конкретные, что позволит специалистам детских кардиохирургических клиник воспроизвести предложенные эффективные методики..

Подтверждение опубликования основных положений работы в печати и в автореферате диссертации

Основные результаты диссертации изложены в 57 печатных работах, 15 из которых опубликованы в ведущих рецензируемых научных изданиях. Автореферат отражает содержание диссертации и оформлен в соответствии с положением ВАК .

Критические замечания по содержанию и оформлению диссертации

1. Представленная работа называется «Ранняя активизация детей первого года жизни после операций с искусственным кровообращением по поводу сложных врождённых пороков сердца». Однако, судя по указанным в главе «Материалы и методы исследования» данным, в 74,5% случаев выполняли операции по поводу изолированных септальных дефектов (ДМПП или ДМЖП), которые не относятся к категории сложных врожденных пороков сердца.

2. Важным результатом работы является то, что представленная концепция ранней активизации позволяет значимо снизить риски развития послеоперационных гнойных бронхитов и нозокомиальных пневмоний. Достигнутые результаты могли выглядеть более весомо, если бы автор указал четкие диагностические критерии, использованные для верификации этих инфекционных состояний.

Вопросы к соискателю

1. Выполненное исследование показало, что применение анестезии на основе севофлурана сопровождалось более высокими показателями производительности сердца, чем при тотальной внутривенной анестезии на основе кетамина. На странице 90 автор делает заключение о том, что это могло быть следствием известного для севофлурана эффекта анестетического прекондиционирования миокарда. Однако повышение сердечного выброса могло быть связано со снижением постнагрузки левого желудочка, поскольку для севофлурана характерна вазоплегия большого круга. Хочется знать мнение автора о необходимости дальнейшего изучения этой гипотезы. Ретроспективный расчет общего периферического сопротивления не вызовет затруднений, поскольку во время интраоперационной эхокардиографии одновременно контролировали среднее артериальное и центральное венозное давление.

Поставленный вопрос имеет уточняющий характер, а сделанные замечания не принципиальны и не снижают общей положительной оценки этой диссертационной работы, исключительно важной для фундаментальной и клинической анестезиологии.

Заключение

Диссертационная работа Бахаревой Юлии Александровны «Ранняя активизация детей первого года жизни после операций с искусственным кровообращением по поводу сложных врождённых пороков сердца», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 - анестезиология и реаниматология, выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора И.А. Козлова, является законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, изложены новые научно обоснованные положения, вносящие значительный вклад в науку и развитие медицины. Данную работу можно

квалифицировать как решение научной проблемы улучшения результатов хирургического лечения детей с врожденными пороками сердца посредством ранней активизации. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Бахарева Юлия Александровна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 — анестезиология и реаниматология.

Заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" МЗ РФ (ранее – СЗФММЦ им. В.А. Алмазова),
доктор медицинских наук, доцент
«28» сентября 2017 г.

Баутин Андрей Евгеньевич

Kevin

Почтовый адрес организации: 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Телефон: +7 (812) 702-37-06. E-mail: abautin@mail.ru

«Подпись д.м.н., доцента Баутина А.Е. заверяю

Ученый секретарь НМИЦ им. В.А. Алмазова
д.м.н., профессор Недошивин А.О.

«28» сентября 2017 г.

