

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, заведующей отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста, главного неонатолога ФГБУ "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Харламовой Натальи Валерьевны на диссертационную работу Киртбая Анны Ревазиевны на тему: «Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению перинатальных поражений головного мозга у новорожденных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность избранной темы исследования

Актуальность представленной диссертационной работы А.Р. Киртбая определяется высокой частотой перинатальных поражений головного мозга у новорожденных детей, в том числе родившихся преждевременно, а также частотой и тяжестью их последствий, несмотря на значительные достижения в области перинатальной медицины и педиатрии. Исследование Киртбая А.Р., основанное на качественном научном подходе, направлено на разработку системы прогностических, диагностических, профилактических и лечебных мероприятий для снижения инвалидизирующих неврологических осложнений у новорождённых детей, требующих лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

В настоящее время перед специалистами неонатологами, педиатрами, реаниматологами стоит задача повышения уровня здоровья детей и возможности последующей их полноценной социализации. Благодаря совершенствованию оказываемой перинатальной помощи в последние годы в Российской Федерации показатели выживаемости среди тяжелобольных новорождённых, в том числе глубоконедоношенных детей, значительно улучшились, однако хроническая заболеваемость и инвалидизация детей остаются достаточно высокими и не имеют стойкой тенденции к снижению.

В настоящем исследовании проведено изучение и научное обоснование специализированного применения и внедрения новых современных технологий, позволяющих своевременно оказать медицинскую помощь, в том числе высокотехнологичную, новорожденным детям, тем самым профилактировать поражения центральной нервной системы и их неблагоприятные исходы у пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Поэтому, цель исследования, значимость научных и практических задач, решаемых в работе, делают диссертационную работу Киртбая А.Р. исключительно актуальной, перспективной и востребованной как с теоретической точки зрения, так и позиции практического здравоохранения.

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

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации в полной мере аргументированы и подтверждены результатами комплексного обследования достаточного количества новорождённых детей (4014), родившихся на различных сроках гестации и госпитализированных для лечения в отделение реанимации и интенсивной терапии. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, обусловлена адекватным дизайном исследования, соответствующего поставленным автором задачам, использованием комплекса современных методов исследования, а также современными методами статистической обработки полученных результатов.

Выводы работы и практические рекомендации согласуются с целью и задачами исследования, являются обоснованными, логично вытекающими из результатов комплексного исследования, сформулированы чётко.

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Достоверность научных положений и выводов исследования, содержащихся в представленной диссертации, подтверждается достаточным объемом выборки и использованием корректного дизайна исследования. Результаты и выводы диссертационной работы Киртбая А.Р. основаны на материалах, включающих комплексное обследование 4014 новорожденных различного гестационного возраста, включающее современные и высокоинформативные клинико-функциональные и лабораторные методы исследования; статистическая обработка выполнена с использованием пакета современных статистических программ, что, безусловно, позволяет считать положения научной новизны и практической значимости, выводов исследования и практических рекомендаций достоверными.

Научная новизна исследования

В представленном диссертационном исследовании впервые проведен комплексный анализ факторов риска развития перинатальных поражений ЦНС, в том числе тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), у новорожденных детей в зависимости от гестационного возраста, из которых наиболее значимыми являются потребность в инвазивной ИВЛ и кардиотонической и вазопрессорной терапии, а также наличие инфекционного процесса.

Установлено, что развитие и прогрессия внутрижелудочковых кровоизлияний у крайне незрелых новорожденных детей, родившихся при сроке гестации 27 недель и менее, зависят от сочетания гемодинамических, гемостазиологических и метаболических нарушений.

Разработаны прогностические модели расчета индивидуального риска развития геморрагических поражений ЦНС у глубоко недоношенных детей с учетом функционального состояния свертывающей системы крови, значений

суточной вариабельности частоты сердечных сокращений, а также уровня лактата крови.

Расширены представление об изменениях патоморфологической картины головного мозга у недоношенных новорожденных, заключающиеся в различиях частоты выявленных структурных поражений головного мозга в зависимости от гестационного возраста.

Доказано, что предикторами неблагоприятного исхода в виде детского церебрального паралича у недоношенных детей гестационного возраста 32 недели и менее с внутричерепными кровоизлияниями к 24 месяцам постконцептуального возраста относится показатель повышения уровня лактата при МР-спектроскопии.

Установлено, что предикторами тяжести неблагоприятных отделенных неврологических исходов у поздних недоношенных и доношенных детей, перенесших тяжелую асфиксию в родах, несмотря на своевременное применение терапевтической гипотермии, являются: необходимость в медикаментозной терапии в родильном зале, стойкая лактатемия в первые 2 часа жизни, повышение нейроспецифического белка S100 в сыворотке крови в первые 24 часа жизни, наличие множественных участков повреждения белого вещества головного мозга (по данным МРТ исследования).

Научно обоснована необходимость включения в стандарт обследования глубоко недоношенных детей в условиях ОРИТ новорожденных: нейросонографии в сочетании с доплерометрией сосудов головного мозга, эхокардиографии с доплеровским анализом, амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии.

Установлено, что оптимизация комплекса реанимационных мероприятий с первых минут жизни, внедрение индивидуального подхода к выбору методов респираторной, кардиотонической, вазопрессорной и противосудорожной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с учетом оценки показателей центральной и церебральной гемодинамики, мониторинга биоэлектрической активности головного мозга является необходимым элементом контроля эффективности и безопасности интенсивной терапии и способствует снижению частоты тяжелых геморрагических поражений ЦНС у новорожденных, в том числе недоношенных детей.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Диссертационная работа А.Р. Киртбая имеет большое научно-практическое значение. Показана необходимость включения в стандарт обследования глубоко недоношенных детей в условиях ОРИТ новорожденных дополнительных методов исследования, таких как нейросонографии в сочетании с доплерометрией сосудов головного мозга, эхокардиографии с доплеровским анализом, амплитудно-интегрированная электроэнцефалография, позволяющих уточнить гемодинамические и электрофизиологические особенности течения перинатального поражения ЦНС и провести соответствующие корректирующие мероприятия.

В диссертационной работе продемонстрировано, что значимое снижение

частоты и тяжести перинатальных поражений ЦНС может и должно быть достигнуто путем оптимизации комплекса реанимационных мероприятий с первых минут жизни и внедрения индивидуального подхода к выбору методов респираторной, кардиотонической, вазопрессорной и противосудорожной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

В клиническую практику предложен комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий для минимизации частоты и тяжести перинатальных поражений ЦНС и улучшения их исходов у новорожденных, получающих лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, начиная с первых минут жизни. Показано, что внедрение в работу данного комплекса приводит к значимому снижению частоты и тяжести поражений центральной нервной системы у новорожденных детей, в том числе ВЖК 2–3 степени у детей гестационного возраста 24–32 недель, способствует уменьшению количества детей с неблагоприятным исходом в детский церебральный паралич.

Результаты, полученные диссертантом, использованы в клинических и методических рекомендациях: «Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей» (2019г), «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом» (2015); методическом письме «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» (2020г); руководстве для врачей «Неотложные состояния у новорожденных детей» (2020г.).

Сформулированные автором выводы и результаты исследования доложены на многочисленных научно-практических конференциях различного, в том числе международного уровня. Автором опубликованы 33 печатные работы, 10 из которых - в изданиях, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки России, 10 статей - в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, Web of Science, 2- в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, 1- монография, 1 - учебное пособие.

Результаты исследования внедрены в работу отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных: Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, областного перинатального центра ГБУЗ г. Челябинск, областного перинатального центра ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница №1», областного перинатального центра ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр».

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа Киртбая Анны Ревазиевны написана по традиционному плану. Диссертация изложена на 184 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы о методах исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 69 отечественных и 163 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 26 рисунками, 57 таблицами.

Во введении автор четко и лаконично формулирует актуальность проблемы, цель и задачи научного исследования.

В главе 1 «Обзор литературы» изложены современные представления об этиологии и эпидемиологии перинатальных поражений центральной нервной системы, факторах риска их развития, проблемах диагностики, профилактики и лечения, освещены современные стратегии нейропротективной терапии у новорожденных, начиная с антенатального этапа их развития.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» представлена методология проведенного исследования, заключающаяся в комплексном клинко-лабораторно - инструментальном обследовании 4014 новорожденных детей различного гестационного возраста, подробно описана общая характеристика пациентов, вошедших в исследование, описаны использованные в работе клинические, современные лабораторные и инструментальные методы исследования, подробно представлена методика статистической обработки полученных результатов.

Исследование выполнено в соответствии с этическими требованиями, а объем клинического материала (4014 новорождённых) является достаточным для получения достоверных результатов.

Раздел 3.1 главы 3 посвящен исследованию частоты и факторам риска развития перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей, потребовавшим лечения в ОРИТН. Показано, что частота ПП ЦНС составляет 16,5%, при этом наиболее часто диагностируются геморрагические поражения ЦНС. Представленное исследование подтвердило, что тяжесть ПП ЦНС, в том числе геморрагического генеза, имеет зависимость от гестационного возраста новорожденных, а также от тяжести асфиксии в родах. Для изучения факторов риска геморрагических поражений ЦНС в работе использован метод CHAID, построено дерево решений, которое демонстрирует значение вышеуказанных параметров, а также ИВЛ, кардиотонической и вазопрессорной терапии для формирования ВЖК у детей. Доказано значение проведения ЦФМ исследования у новорожденных для подтверждения судорожной активности, установлены статистически значимые различия сочетания патологических изменений головного мозга, в частности ВЖК 2 степени, с неонатальными судорогами у детей.

В разделе 3.2, посвященной особенностям патоморфологических изменений головного мозга в зависимости от гестационного возраста, продемонстрировано, что структурные поражения ЦНС посмертно выявляются у большинства детей вне зависимости от основной причины смерти, при этом у умерших новорожденных с ГВ 29 недель в 100% случаев отмечается геморрагическое поражение ЦНС, которое носит исключительно сочетанный характер.

Раздел 3.3. посвящен исследованию факторов, влияющих на развитие и прогрессию внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных детей в неонатальном периоде. Установлена зависимость тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных не только от гестационного возраста и антропометрических показателей, но и тяжести состояния ребенка, которое потребовало назначения инвазивной респираторной терапии, в том числе высокочастотной вентиляции, а также кардиотонической и вазопрессорной терапии. Установлено значение уровня лактата для формирования ВЖК 3

степени. Доказано, что значимыми факторами риска развития ВЖК 3 степени являются клинические, а значит воспроизводимые в любом родовспомогательном учреждении, показатели артериального давления, его колебания, а также колебания частоты сердечных сокращений, что чрезвычайно важно при прогнозировании развития ВЖК.

Показано, что прогрессия ВЖК статистически значимо чаще регистрируется у детей с меньшим гестационным возрастом, и связана со сниженными показателями протромбина по Квику, с повышенными показателями МНО, а также со сниженными показателями тромбоцитов.

В разделе 3.4. проведен анализ отдаленных неврологических исходов при катамнестическом наблюдении глубоко недоношенных детей, родившихся в тяжелом состоянии. Показано, что неврологические неблагоприятные исходы в структурную эпилепсию, ДЦП, задержку психомоторного развития значимо чаще регистрируются у детей, родившихся при сроке гестации 27 недель и менее. Получены интересные данные при анализе результатов МРТ исследования головного мозга у недоношенных новорожденных детей, вошедших в исследование: не установлено различий в данных МРТ в зависимости от гестационного возраста, при этом получены значимые различия параметров МРТ у детей в периоде новорожденности при формировании у них в дальнейшем детского церебрального паралича. Таким образом, предикторами ДЦП у недоношенных детей являются наличие ВЖК и внутримозговых гематом, а также повышение уровня лактата при МР-спектроскопии.

Убедительно показана роль внедренного в отделение реанимации новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России комплекса мероприятий, направленных на снижение частоты и тяжести ВЖК: продемонстрировано значительное снижение частоты и тяжести ВЖК у новорожденных, в том числе родившихся с экстремально низкой массой тела, а также значительное снижение частоты развития ДЦП у данной категории пациентов.

В разделе 3.5 - проведен комплексный анализ факторов, способствующих неблагоприятному исходу (летальный исход, органическое поражение ЦНС, ДЦП) у детей, перенесших асфиксию при рождении и получивших лечение с использованием терапевтической гипотермии. Показано, что именно первые часы и дни жизни имеют существенное значение для реализации неблагоприятного исхода асфиксии при рождении. В диссертации доказано, что к факторам, способствующим неблагоприятному исходу, относятся: сохраняющийся уровень лактата равный или превышающий 11,9 ммоль/л в первые 120 минут жизни, уровень S100 в сыворотке крови в 1 сутки жизни равном или превышающем значение 1,7 мг/л, сохраняющийся вазопарез в ПМА на 3 сутки жизни, по данным НСГ с доплерометрией, патологический паттерн в виде Flat trace – неактивного низковольтажного плоского паттерна, по данным амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии на 3 сутки жизни, множественные участки повреждения белого вещества головного мозга, по данным МРТ исследования, и повышение концентрации метаболита N ацетиласпартата в веществе головного мозга, при H1 мультिवоксельной МР-спектроскопии.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор проводит анализ полученных данных в соответствии с поставленными задачами исследования и их обсуждение. В результате работы разработана комплексная система лечебно-диагностических и профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты и тяжести поражений центральной нервной системы у новорожденных детей различного гестационного возраста, внедрение которой привело к значимому снижению частоты и тяжести ВЖК у недоношенных новорожденных, снижению частоты и тяжести неблагоприятных неврологических исходов у детей, потребовавших лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Предложенные автором профилактические, диагностические и лечебные алгоритмы могут и должны быть внедрены в ежедневную клиническую практику перинатальных центров и будут способствовать снижению частоты и тяжести перинатальных поражений центральной нервной системы.

Выводы и практические рекомендации диссертации соответствуют цели и задачам исследования, логично вытекают из представленных в работе данных.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Киртбая А.Р. «Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению перинатальных поражений головного мозга у новорожденных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии» нет.

При рецензировании диссертационной работы возник вопрос, который представляется предметом дискуссии и ни в коей мере не снижают общей положительной оценки работы, а также высокой научно-практической ценности представленной диссертации.

Вопрос:

1. Среди детей, получивших лечение с использованием терапевтической гипотермии, были ли новорожденные с мекониальной аспирацией? Имелись ли какие-либо особенности исходов при этой патологии? Связи с этим показано ли детям с мекониальной аспирацией проведение данного вида лечения?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Киртбая Анны Ревазиевны на тему: «Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению перинатальных поражений головного мозга у новорожденных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по своей актуальности, объёму проведённых исследований, научной новизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение крупной научной проблемы улучшения оказания медицинской помощи новорожденным детям в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии для снижения частоты и тяжести перинатальных поражений ЦНС и их исходов, что имеет существенное значение для неонатологии и педиатрии.

Диссертационная работа 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 №0094/Р от 31.01.2020 года, а ее автор Киртбая А.Р. заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.08 (3.1.21) - Педиатрия.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, доцент (14.01.08 – Педиатрия),
заведующая отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста, главный неонатолог федерального государственного бюджетного учреждения "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Харламова Наталья Валерьевна

153045, г. Иваново, ул. Победы, д.20

Тел. 8(910) 981-57-05

E-mail: nataliakhar13@yandex.ru

Личную подпись	<i>Харламовой Н.В.</i>
заверяю. Ученый секретарь ФГБУ "Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова" Минздрава России, к.м.н.	
Подпись	<i>Матвеева Е.А.</i>
" 30 "	05 2022 г.

