

ОТЗЫВ

официального оппонента о научно-практической значимости диссертационной работы Ионина Олега Вадимовича на тему «Современные технологии интенсивной терапии в снижении летальности и инвалидизирующих осложнений у недоношенных новорожденных», представленной к защите в диссертационный совет ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Актуальность темы исследования

В последние годы в Российской Федерации отмечается постепенное увеличение числа детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ). Научно-техническая революция сделала возможным длительное поддержание жизнедеятельности крайне незрелых новорожденных. К числу причин, обусловивших данную тенденцию, относятся успехи в первичной реанимации и интенсивном выхаживании незрелых новорожденных, позволившие снизить младенческую смертность в России. Однако примерно треть смертей приходится на глубоко недоношенных пациентов. Среди поздних недоношенных новорожденных, примерно 30% также нуждаются в проведении интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде

Критериями успеха перинатальной медицины необходимо считать не только выхаживание недоношенного ребенка, но и возможность его дальнейшего нормального развития. Имеется большое количество опубликованных работ по выхаживанию недоношенных детей, касающихся отдельных аспектов терапии, таких как профилактика анемии неинвазивная дыхательная поддержка, сурфактантная терапия, лечение гемодинамически значимого открытого артериального протока, инфекционных заболеваний.

Однако практически отсутствуют научные исследования, посвященные оценке эффективности методов комплексного лечения недоношенных ново-

рожденных в родильном зале и на этапе отделения реанимации, которые способствуют не только выживанию недоношенных, но и предотвращают развитие у них инвалидизирующих осложнений.

Изложенное выше подтверждает, что диссертационная работа Ионава Олега Вадимовича, целью которой является разработка и научное обоснование усовершенствованной системы технологий интенсивной терапии недоношенных новорожденных, является весьма актуальной и современной.

Автор ставит цель - разработать и научно обосновать усовершенствованную систему технологий интенсивной терапии недоношенных новорожденных.

Вытекающие из целевой установки задачи исследования четко сформулированы, конкретны и вполне логичны.

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

Многосторонний анализ и обобщение научных работ российских и зарубежных исследователей по изучаемой проблеме определяет обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и отражают суть выполненной работы.

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывает сомнений и заключается в том, что впервые установлено преимущество использования неинвазивной ИВЛ с переменным потоком и временем вдоха не менее 1 секунды по сравнению с методом СРАР.

Впервые продемонстрировано и научно обосновано, что респираторная и гемодинамическая стабилизация глубоко недоношенных новорожденных в первые сутки жизни создает предпосылки для повышения толерантности к увеличению энтеральной нагрузки.

Впервые установлено, что выжидательная тактика при выявлении гемодинамически значимого функционирующего артериального протока в первые

сутки жизни пациентов не ассоциирована с повышением частоты осложнений и неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных новорожденных.

Впервые установлено, что тяжелое течение врожденной пневмонии, выражающееся в потребности в «жестких» режимах ИВЛ ассоциировано с полиморфизмом генов NOS3, AGTR1, TLR9, DRD4.

Выявлено, что сурфактантная терапия у поздних недоношенных снижает потребность в «жестких» режимах ИВЛ (MAP > 12 см H₂O и FiO₂>0,5), но не влияет на длительность пребывания в ОРИТН, частоту осложнений и неблагоприятных исходов.

Форсированное наращивание энтерального питания является эффективным и безопасным методом вскармливания недоношенных новорожденных, способствующим сокращению сроков парентерального питания и является профилактикой катетер-ассоциированной инфекции.

Комплексное использование представленных методов респираторной терапии, гемодинамической стабилизации позволяет увеличить выживание новорожденных, родившихся на сроке беременности 24-29 недель, и уменьшить риск развития тяжелых форм геморрагических поражений ЦНС у детей, рожденных при сроке гестации менее 32 недель.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов исследования сформулирована научная концепция использования взаимосвязи отдельно взятых технологий, образующих комплекс методов выхаживания недоношенных новорожденных, способствуя тем самым улучшению результатов лечения исследуемой категории пациентов.

Исследованные методы стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале позволили сократить потребность в инвазивной ИВЛ, а также снизить необходимость в медикаментозном закрытии гемодинамически значимого функционирующего артериального протока. Выявленные особенности проведения стартовой неинвазивной респираторной поддержки привели к повышению ее эффективности в два раза у недоношенных новорожденных.

ных и позволили снизить необходимость в медикаментозном закрытии гемодинамически значимого функционирующего артериального протока.

Исследование эффективности сурфактантной терапии у поздних недоношенных с дыхательными нарушениями позволило отказаться от введения дорогостоящего экзогенного сурфактанта поздним недоношенным без увеличения частоты осложнений и неблагоприятных исходов. Внедрение новой схемы энтеральной нагрузки у недоношенных новорожденных позволило сократить длительность проведения парентерального питания и уменьшить сроки функционирования центральных и периферических венозных катетеров как фактора риска позднего неонатального сепсиса.

Достоверность и апробации результатов исследования

О достоверности результатов исследования свидетельствует достаточный объем наблюдений, использование широкого спектра современных методов исследования, в том числе автоматических анализаторов с полной автоматизацией процесса проведения анализа, учета и оценки результатов, обеспечивающих высокую точность определения, а также адекватных методов статистического анализа данных.

Диссертационная работа обсуждена на заседании на заседании апробационной комиссии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им Кулакова В.И.» Минздрава России (протокол № 5 от 10.07.2020)

Материалы работы широко представлены на всероссийских и международных конгрессах и форумах.

Клинические рекомендации по ведению детей с респираторным дистресс-синдромом, с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком, а также по энтеральному вскармливанию недоношенных детей, основанные, на результатах данного исследования, используются в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных им А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Областного перинатального-

центра ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница N1», Перинатального центра ГУАЗ «Брянская городская больница №1».

По теме диссертации опубликовано 53 научные работы, в том числе 32 научные публикации в рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, из них 20 научных работ опубликованы в журналах, входящих в WebofScienceили Scopus.

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации

Композиция диссертационной работы Ионова Олега Вадимовича. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 248 страницах машинописного текста, содержит 59 таблиц и 27 рисунков. Библиография включает 214 источников использованной литературы (25 на русском, 189 на английском языках). Диссертация написана хорошим литературным языком. Главы представляют собой самостоятельные разделы исследования, логично связаны между собой.

В обзоре литературы (глава 1) вполне компетентно и логично изложены современные аспекты касающиеся вопроса сцеживания пуповины и отсроченного пережатия и пересечения пуповины, подчеркивая, преимущество сцеживания пуповины в виде сокращения потребности в трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови, более высоких концентраций гемоглобина, в сравнении с показателями у недоношенных новорожденных, которым эта методика не проводилась. Анализируется современный подход к респираторной терапии недоношенных новорожденных в родильном зале, сурфактантной и неинвазивной респираторной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Подчеркивается важная роль широкого использования различных малоинвазивных методик респираторной стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале и обосновывается необходимость проведение дополнительных исследований для доказательства

эффективности двухуровневого СРАР. Особое место в литературном обзоре уделено изучению роли сурфактантной терапии у поздних недоношенных новорожденных с тяжелыми дыхательными нарушениями.

В обзоре литературы вполне компетентно и логично изложены современные данные по полиморфизму генов при различных состояниях, сопровождающихся дыхательными нарушениями у новорожденных, такими как респираторный дистресс-синдром, персистирующая легочная гипертензия. При этом подчеркивается, что в литературе отсутствуют сведения о генетических маркерах дыхательных нарушений при врожденной пневмонии у новорожденных.

Достаточно подробно охарактеризованы данные по лечению гемодинамически значимого открытого артериального протока в сравнении с работами по выжидательной тактике при решении вопроса о назначении терапии недоношенным новорожденным с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком. При этом подчеркивается, что нет стандартизированного подхода к терапии данного состояния.

Важное значение, по мнению диссертанта, имеет изучение влияния наращивания объема энтерального питания в первые дни жизни на частоту некротического энтероколита у новорожденных с экстремально низкой массой тела.

Особое внимание автор уделяет характеристике роли инфекционной патологии, основываясь на имеющиеся данные литературы о том, то что лейкоцитоз как маркер имеет ограниченное диагностическое значение при постановке инфекционного диагноза у недоношенных новорожденных.

В настоящее время приоритетным направлением является разработка целостного подхода к выхаживанию недоношенных детей: от стабилизации их состояния в родильном зале до вскармливания и своевременной корректной диагностики инфекционных осложнений в процессе лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии. В связи с этим следует признать, что ра-

бота Ионава Олега Вадимовича является весьма актуальной и своевременной.

Глава 2 "Материалы и методы исследования" включает характеристику дизайна исследования, материалов и методов, использованных в работе. Особенно следует отметить концепцию научной работы, заключающуюся в переходе от частного к общему. Методы обследования и статистической обработки данных соответствуют целям и задачам работы.

Дана подробная характеристика обследованных пациентов, клинических данных с анализом исходов: бронхо-легочная дисплазия, внутрижелудочковые кровоизлияния, легочные кровотечения, перивентрикулярная лейкомаляция, ретинопатия. Дополнительные методы исследования включали молекулярно-генетические, ультразвуковые, инструментальные методы исследования, клинический и биохимический анализ крови, исследование гемостаза, мониторинг газов крови, кислотно-основного состояния, и статистических методов исследования, применявшихся для решения поставленных цели и задач. Терапия пациентов включала искусственную вентиляцию легких, высокочастотную вентиляцию, неинвазивную вентиляцию и респираторную терапию. Следует отметить, что использованные диссертантом методы являются современными и информативными. Работа, выполнена в 7 этапов и обобщает результаты девяти исследований. Автором проведено исследование 906 недоношенных новорожденных, родившихся на сроке беременности 24-36 недель гестации и потребовавших после рождения перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Несомненную ценность представляет подробная и квалифицированная клиническая характеристика обследованных больных, которая свидетельствует о том, что Олег Вадимович Ионов является достаточно опытным клиницистом. Обращает внимание достаточно высокий методологический уровень статистической обработки полученных данных с использованием пакета статистических программ «SPSSStatistic», рассчитывались отношения шансов

(ОШ) в ретроспективных исследованиях и относительный риск (ОР) при проспективном сравнительном анализе.

В главе 3 изложены результаты, полученные лично автором.

Предложена модификация респираторной стабилизации недоношенных новорождённых в родильном зале, состоящая в комбинации однократно выполненного маневра продленного вдоха при отсутствии дыхания или при единичных, неэффективных вдохах с последующим переходом на СРАР сразу после рождения, что снижает риск ИВЛ-ассоциированного повреждения легких. Доказано, что внедрение указанного метода привело к уменьшению в 2 раза риска интубации и перевода с неинвазивной респираторной терапии на традиционную ИВЛ в первые 2 суток жизни, не приводя при этом к увеличению неблагоприятных осложнений и летальности.

В результате проведенного исследования доказано, что респираторная стабилизация новорожденных в родильном зале, включающая однократный продленный вдох с последующим переходом на СРАР при отсутствии дыхания (или дыхании типа «гаспинг») вместо традиционного использования ИВЛ маской, ассоциирована со снижением частоты гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных новорожденных.

Доказано достоверное снижение более, чем в два раза частоты гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных новорожденных в результате использования обновленного протокола респираторной стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале за счет минимизации использования у них искусственной вентиляции легких с рождения. Применение вышеуказанной усовершенствованной методики респираторной стабилизации новорожденных в родильном зале сделала возможной использование выжидательной тактики медикаментозного закрытия открытого артериального протока. Более позднее начало лечения гемодинамически значимого открытого артериального протока препаратом Педейя не ассоциировано с увеличением частоты осложнений и неблагоприятных исходов.

Представлены результаты исследования методики сцеживания пуповины в сравнении с отсроченным ее пережатием и пересечением как метод профилактики анемии у недоношенных новорожденных. Доказано, что методика сцеживания пуповины у новорожденных в родильном зале является эффективным способом профилактики анемии в неонатальном периоде, позволяющим снизить потребность в переливании эритроцитарной массы, и создает предпосылки для гемодинамической стабильности недоношенных новорожденных.

Большое значение имеют сведения, полученные диссертантом при изучении использования неинвазивной ИВЛ в режиме *BiPAP* временем вдоха 1 секунда и частотой дыхания 30 вдохов в минуту у недоношенных пациентов. Статистически значимо доказано, что данная методика эффективнее метода *CPAP* у любой категории пациентов, включая экстремально недоношенных пациентов.

Олегом Вадимовичем Ионовым определен статистически значимый для прогноза тяжелого течения врожденной пневмонии полиморфизм генов *NOS3* (синтез эндогенного оксида азота), *AGTR1* (рецептор ангиотензин-превращающего фермента), *TLR9* (толл-подобный рецептор 9 - мембранный белок, входящий в группу толл-подобных рецепторов, обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета), *DRD4* (кодирует подтип D4 рецептора дофамина). В ходе исследования было доказано, что тяжелое течение врожденной пневмонии ассоциировано с аллелем С полиморфизма гена *NOS3*, генотипом С/С полиморфизма гена *AGTR1*, аллелем С полиморфного локуса *TLR9* и с генотипами С/Т и Т/Т гена *DRD4*.

Новыми и имеющими большую научно-практическую значимость являются результаты, демонстрирующие эффективность и безопасность быстрого наращивания объема энтерального кормления в сравнении с медленным у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, которое способствует уменьшению частоты развития осложнений интенсивной терапии.

Диссертантом впервые установлена низкая диагностическая ценность лейкоцитоза в качестве единственного маркера развития инфекционного процесса при отсутствии других маркеров воспаления в случае подозрения на инфекционно-воспалительное заболевание у новорожденных детей старше 3 суток жизни.

Автором доказано, что вероятность развития ВЖК тяжелых степеней у детей, родившихся на сроке беременности 32 недели и менее, снижается в три раза при использовании комплекса изученных и описанных нами технологий.

Олегом Вадимовичем Ионовым дано научное обоснование целесообразности применения комплексной программы выхаживания недоношенных новорожденных с использованием вышеуказанных технологий, что увеличило вероятность выживания наиболее уязвимой категории новорожденных (экстремально низкая масса тела) в четыре раза.

Сочетание таких технологий как сцеживание пуповины в родильном зале, продленный вдох с продленным СРАР в качестве старта респираторной терапии, широкое использование неинвазивной ИВЛ, выжидательный подход в лечении ГЗФАП, дотация молозива с форсированным наращиванием энтерального кормления преимущественно нативным молоком, пересмотр значимости отдельных маркеров инфекции и, как следствие, снижение антибактериального пресса на фоне увеличения выживаемости глубоко недоношенных детей, не приводило к увеличению частоты внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции.

В заключении обоснованы основные научные положения. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из поставленных задач и соответствуют основным положениям диссертации, полностью отражают результаты исследования. Практические рекомендации сформулированы конкретно и применимы в клинической практике.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат полностью отражает содержание работы, оформление автореферата соответствует общепринятым требованиям.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 – педиатрия; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития. Тематика диссертационного исследования посвящена изучению технологий интенсивной терапии у недоношенных новорожденных в родильном зале и их усовершенствованию, исследованию роли полиморфизма генов в патогенезе врожденной пневмонии, оптимизации терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных

Замечания по диссертационной работе

Все разделы данной диссертационной работы удачно и достаточно иллюстрированы рисунками, убедительно документируя полученные результаты, что свидетельствует о глубоком и детальном изучении материалов исследования. Диссертация написана хорошим литературным языком. Небольшое количество стилистических и технических неточностей, имеющих в тексте диссертации, не умаляют ее значения как законченного научного труда.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответ на следующие вопросы:

- 1) В чем состоит патогенетическая значимость полиморфизма гена TLR 9 при тяжелом течении врожденной пневмонии, при котором дети нуждаются в высокочастотной осцилляторной вентиляции легких?
- 2) Может ли полиморфизм гена TLR 9 зависеть не только от тяжести пневмонии, но и от этиологии заболевания (вирусной или бактериальной)?

Вопросы и замечания не носят принципиального характера, не умаляют достоинств работы, и не оказывают значимого влияния на общее положительное впечатление от диссертационной работы в целом.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ионова Олега Вадимовича на тему «Современные технологии интенсивной терапии в снижении летальности и инвалидизирующих осложнений у недоношенных новорожденных» является законченным научным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в области педиатрии: сформулирован комплекс технологий интенсивной терапии недоношенных новорожденных, способствующий выживаемости новорожденных, с массой тела от 500 до 999 г, родившихся в сроке гестации менее 30 недель беременности и улучшению качества выхаживания глубоко недоношенных новорожденных. При этом частота инвалидизирующих поражений (внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция и ретинопатии) не увеличилась.

Диссертационная работа Ионова Олега Вадимовича на тему «Современные технологии интенсивной терапии в снижении летальности и инвалидизирующих осложнений у недоношенных новорожденных», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований 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, предъявляемых к диссертациям, на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее

автор ИONOBA Oлeгa Bадимовича заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08– педиатрия.

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник педиатрического отдела научно-исследовательского института акушерства и педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,

Кравченко Лариса Вахтанговна

«14» марта 2021 г.

Подпись Л.В. Кравченко заверяю:

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

д.м.н., доцент



Н.Г.Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России).

344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29, Тел.— +7(863) 250-42-00, эл.почта: okt@rostgmu.ru