

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Лазарева Владимира Викторовича о научно-практической ценности диссертации Миночкина Павла Ивановича на тему: «Совершенствование диагностики и лечения полиорганной недостаточности у новорожденных» представленной в диссертационный совет Д 208.087.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Актуальность избранной темы

Основной причиной гибели пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии является полиорганная недостаточность (ПОН), при которой наиболее высокая летальность отмечается у новорождённых. Патогенез ПОН, несмотря на значительные успехи в молекулярной и клеточной биологии, до настоящего времени остается до конца не изученным. В настоящее время не существует четкого протокола, регламентирующего своевременную диагностику, непрерывный мониторинг, прогноз и принятие решений на основе оценки возможных рисков и преимуществ той или иной терапевтической стратегии в терапии ПОН у новорожденных. Более детальное и глубокое изучение данных вопросов определяет актуальность темы диссертационного исследования.

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

Научные положения, выводы и рекомендации данного диссертационного исследования основаны на комплексном обследовании и динамическом наблюдении 278 новорожденных детей с полиорганными дисфункциями, поступившими в раннем неонатальном периоде в отделения реанимации и интенсивной терапии Челябинской детской областной клинической больницы. Вся когорта новорожденных детей была распределена на группы в зависимости от тяжести состояния и исхода. В представленной работе проведен подробный анализ данных анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных показателей, в том числе результаты мониторинга до-



ставки и экстракции кислорода, уровня перекисного окисления липидов в лаважном содержимом трахеобронхиального дерева, холтеровского мониторирования и неинвазивного мониторинга гемодинамики в зависимости от тяжести состояния и исхода. На основании полученных данных разработаны диагностические и прогностические критерии ПОН у новорожденных и критерии летального исхода у новорожденных с ПОН. Предложен способ оценки готовности к отлучению от ИВЛ новорожденных детей с ПОН. В соответствии с положениями международной врачебной ассоциации, было проведено рандомизированное контролируемое исследование эффективности целевой индивидуализированной терапии (ЦИТ) у новорожденных с ПОН, показана клиническая целесообразность включения ЦИТ в комплексную терапию ПОН у новорожденных. В диссертационном исследовании изучена выживаемость новорожденных детей в течение первого года жизни, показано, что наиболее низкую вероятность выживания имеют дети с экстремально низкой массой тела при рождении. Обработка собранного материала проведена с использованием современных методов статистического анализа.

Таким образом, достаточный объем исследованного материала, применение объективных методов оценки данных позволили автору глубоко изучить проблему ПОН у новорожденных, убедительно обосновать научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации.

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

Автором впервые изучено состояние системы перекисного окисления липидов лаважной жидкости трахеобронхиального дерева у новорожденных с ПОН с использованием экстракционно-спектрофотометрического метода. Так же проведен комплексный мониторинг состояния дыхательной, сердечно-сосудистой системы у новорожденных изучаемых групп в динамике и разработаны диагностические критерии ПОН и прогностические признаки летального исхода, которые можно использовать как в острый, так и в подострый период заболевания. На основании данных изучения мониторинга жизненно важных функций оптимизированы протоколы отлучения от ИВЛ с помощью нового способа оценки готовности к отлучению новорожденных детей с ПОН, отличающегося от существующих аналогов использованием индекса доставки кислорода и оценкой состояния ЦНС по модифицированной автором шкале

Томпсона. Кроме того, автором создана компьютерная программа расчета доставки кислорода в организме человека, зарегистрированная в отраслевом фонде алгоритмов и программ. Впервые проведено рандомизированное, контролируемое исследование эффективности ЦИТ в лечении ПОН у новорожденных детей, показана её клиническая эффективность. Таким образом, полученные данные, представленные в диссертации, могут быть расценены как новые и достоверные.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Разработанные автором дополнительные диагностические критерии ПОН и прогностические критерии летального исхода у новорожденных детей с ПОН могут быть использованы в работе отделений неонатальной реанимации и в роддомах. Предложенный диагностический экспресс комплекс ПОН у новорожденных, включающий анализ продуктов перекисного окисления липидов экстракционно-спектрофотометрическим методом в лаважном содержимом трахеобронхиального дерева, является надежным как для диагностики ПОН, так и для прогнозирования наступления летального исхода. Модифицированный протокол отлучения от ИВЛ, позволяет снизить частоту реинтубации, частоту летальных исходов и осложнений. Полученные данные о клинической эффективности и безопасности ЦИТ, могут быть основанием для расширения стандарта оказания медицинской помощи новорожденным детям с ПОН, способствуя оптимальной коррекции транспорта кислорода, улучшению функционального состояния ЦНС, снижению потребности в ИВЛ. С помощью разработанной «программы расчета доставки кислорода в организме человека» можно оптимизировать терапию ПОН у новорожденных. Таким образом, результаты диссертационной работы обладают значимостью для науки и практики. Результаты работы могут быть использованы в отделениях неонатальной реанимации с целью оптимизации терапии ПОН на основе своевременного модифицирования респираторного, гемодинамического и/или гемического компонентов в процессе отлучения от ИВЛ, выбрать оптимальные целевые параметры сатурации, ИВЛ и вазопрессорной нагрузки, что позволит снизить частоту летальных исходов у детей раннего возраста.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация П. И. Миночкина написана на 232 страницах формата А4 компьютерного набора и изложена в классическом стиле: введение, 7 глав, включая обзор литературы, материалы и методы, 5 глав собственных исследований, заключение, выво-

ды, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Во введении автором обосновывается актуальность, степень разработанности темы, цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость исследования, внедрение в практику результатов исследования, методы исследования, основные положения выносимые на защиту, декларация личного участия автора, апробация работы, публикации автора, связь диссертационной работы с планами НИР.

Глава 1. «Обзор литературы», изложена на 35 страницах и посвящена подробному анализу результатов исследований по теме полиорганной недостаточности. В списке литературы преобладают иностранные источники (131 из 249). Каждый фрагмент главы заканчивается коротким обобщением обзора источников литературы, а в конце всей главы автор делает короткое заключение, которое обосновывает актуальность выбранной темы. При анализе источников литературы автор поднимает вопросы, которые в последствие раскрываются в главах собственных исследований – вопросы перекисного окисления липидов, доставки кислорода, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики при ПОН у новорожденных.

В главе 2, «Материалы и методы исследования», описывается дизайн исследования, дается характеристика изучаемых групп новорожденных детей, подробно описаны клиничко-лабораторные и функциональные методы исследования, указываются использованные в работе методы статистических исследований. Автор описывает критерии включения и исключения при формировании выборок, делает акцент на том, что научная работа одобрена этическим комитетом учреждения по месту выполнения диссертации.

Глава 3, «Общая клиническая характеристика», содержит эпидемиологические данные о распространенности ПОН в изучаемой когорте детей, нозологическую структуру изучаемых групп новорожденных детей, распространенность возбудителей группы ToRCH. Автор приводит клиническую характеристику изучаемых групп новорожденных детей, проанализировав церебральные расстройства, распространенность респираторных, сердечно-сосудистых расстройств, расстройств органов моче-выведения, кишечинальных поражений, геморрагических и гематологических поражений, а так же биохимических отклонений. В главе делается акцент на анализе данных респираторного мониторинга, холтеровского кардиомониторинга и ЭХОКГ методах неинвазивного мониторинга гемодинамики и доставки кислорода. Проведен

анализ выживаемости новорожденных детей с ПОН в зависимости от гестационного возраста методом Каплана – Мейера.

Глава 4, «Сравнительный анализ устойчивости к оксидативному стрессу по критериям содержания продуктов липопероксидации в трахеобронхиальных смывах в динамике», посвящена изучению продуктов пероксидации на основании анализа лаважной жидкости трахеобронхиального дерева экстракционно-спектрофотометрическим методом, выявлены статистически значимые отклонения в группах новорожденных детей с ПОН, которые можно использовать как диагностические критерии ПОН и прогностические критерии летального исхода.

В главе 5, «Диагностика и прогноз полиорганной недостаточности у новорожденных детей» описываются факторы риска ПОН и летальных исходов, сформированы дополнительные критерии диагностики полиорганной недостаточности и прогностические критерии летальных исходов, намечены стратегии профилактики данного состояния и снижения вероятности летальных исходов.

Глава 6, «Особенности терапевтических стратегий ведения новорожденных детей с полиорганной недостаточностью», посвящена изучению особенностей терапевтических стратегий при выхаживании новорожденных детей с полиорганной недостаточностью. На основании созданной автором «программы расчета доставки кислорода в организме человека», данных изучения мониторинга жизненно важных функций оптимизированы протоколы отлучения от ИВЛ – разработаны критерии оценки готовности к отлучению от ИВЛ, разработана целевая индивидуализированная терапия (ЦИТ). В главе отражены результаты рандомизированного, контролируемого исследования эффективности ЦИТ по сравнению с традиционной интенсивной терапией (ТИТ) в лечении полиорганной недостаточности новорожденных детей, показана его клиническая эффективность, выражающаяся в повышении выживаемости с 0,71 до 0,92 по Каплану-Мэйеру.

Глава 7, «Обсуждение», посвящена обсуждению полученных результатов и сопоставлению их с данными литературы. Автор указывает на важную роль диагностики ПОН и неразрывный характер данного процесса с терапией. На первом этапе диагностического поиска предлагается использовать выявленные факторы риска, далее ультразвуковую оценку сердечного индекса, в сочетании с оценкой уровня гемоглобина, сатурацией гемоглобина артериальной крови кислородом, позволяющих вычис-

лять индекс доставки кислорода. В работе определен критический порог доставки кислорода, после которого развивается ПОН с высокой вероятностью. Следующая группа диагностических критериев – это данные содержания продуктов ПОЛ в лаважном содержимом: ранние продукты – диеновые конъюгаты, промежуточные продукты – кетодиены и сопряженные триены и поздние продукты – шиффовы основания. Автор использует экстракционно-спектрофотометрический метод, так как он позволяет избежать неточностей связанных с объемом, разведением пробы и концентрацией биологических продуктов в пробе. Результаты анализа выражаются в относительных, а не в абсолютных единицах – единицах индекса окисления. Так же автор в этой главе обосновывает выбор материала обследования для этой цели.

Следующая группа диагностических критериев доступна через сутки нахождения пациента в ОРИТ – это данные холтеровского мониторинга.

И на заключительном этапе, через 2 суток нахождения пациента в ОРИТ, накапливается достаточно данных для оценки больного по шкале SNAP-PE. Таким образом, автор обосновывает 4-х этапную систему верификации ПОН и приводит значимые диагностические критерии с высокой чувствительностью, специфичностью, положительной и отрицательной предиктивной ценностью. Автор так же представляет 19 прогностических критериев летального исхода, большинство из которых получены по аналогии с диагностическими критериями.

В главе обсуждается предлагаемый способ оценки готовности к отлучению от ИВЛ новорожденных с ПОН и целевая индивидуализированная терапия. Первая стратегия позволяет исключить персистирование ПОН перед отлучением от ИВЛ. Вторая стратегия, в общем, направлена на коррекцию индекса доставки кислорода выше порогового значения с помощью оптимизации доставки кислорода, устраняя гемическую гипоксию, увеличивая сердечный индекс с помощью кардиотоников и используя стратегию целевых параметров сатурации, потенциально снижая при этом токсическое действие кислорода на легкие.

В заключении автор обобщает полученные результаты и указывает на решение каких именно практических задач они были направлены.

В диссертации содержится 9 рисунков и 59 таблиц.

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 глубокий анализ клинических, респираторных, электрокардиографических, биохимических показателей мониторинга жизненно важных функций у новорожденных с ПОН, выявление дополнительных диагностических критериев ПОН и прогностических критериев летальных исходов в течение первого года жизни у данной группы детей. Положительный аспект работы - рандомизированное клиническое исследование эффективности ЦИТ по сравнению с ТИТ у новорожденных с ПОН с оценкой клинической эффективности данной терапевтической стратегии на основе изучения выживаемости методом множительных оценок Каплана - Мэйера. К недостаткам работы следует отнести некоторую непоследовательность изложения материала, что объясняется наличием этапов в проведении исследования и необходимости объединения новорожденных, включенных в исследование на разных этапах, в группы по тяжести состояния. Имеет место отсутствие единого подхода к оформлению таблиц - в одних таблицах указано числовое значение p , в других - не указано. Отмечается некоторая непоследовательность в формировании групп - основная, сравнения, первая, вторая, третья, выжившие, умершие, новорожденные с ПОН, новорожденные без ПОН, что, в принципе, объясняется этапностью исследования. Встречаются стилистические неточности и опечатки. В целом, недостатки диссертационной работы не имеют принципиального значения и не умаляют достоинств работы, заключающихся в актуальности темы, обоснованности научных положений и достоверности полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Миночкина Павла Ивановича «Совершенствование диагностики и лечения полиорганной недостаточности у новорожденных детей» по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология выполнена на современном методическом уровне, с использованием достаточного числа обследованных пациентов. Задачи, поставленные автором, полностью решены, основные результаты опубликованы в печати, автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Работа является законченным научным исследованием, в котором автор решил проблему верификации диагноза полиорганной недостаточности, прогноза выживания, разработки индивидуализированной терапии в изученной категории пациентов. содержит

данные, расширяющие представления о полиорганной недостаточности у новорожденных детей.

Таким образом, диссертационная работа Миночкина Павла Ивановича по своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости отвечает требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученой степени», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Заведующий кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии
факультета дополнительного профессионального образования
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук
(специальность 14.01.20-анестезиология и реаниматология), профессор

«17» января 2019 г.

Владимир Викторович Лазарев

117997, г. Москва,
ул. Островитянова, д. 1. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Телефон: +7 (495) 434-0329
e-mail: rsmu@rsmu.ru
официальный сайт: <http://rsmu.ru/>

