

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Миронова Петра Ивановича 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.

### 1. Актуальность избранной темы.

Актуальность рассматриваемой проблемы не вызывает сомнения. Несмотря на значительное количество международных клинических испытаний, посвященных комплексной диагностике и лечению полиорганной недостаточности (ПОН) у новорожденных и на сегодняшний день проблема лечения данной патологии еще далека от своего окончательного решения.

Недостаточная научная разработанность представленной проблемы и отсутствие единства взглядов послужили поводом для выполненного исследования. До настоящего времени нет единой дефиниции этого состояния. Отсутствуют обоснованные данные об информационной значимости используемых формализованных балльных оценочных систем тяжести ПОН, не разработано четкого клинического алгоритма, направленного на своевременную диагностику, непрерывный мониторинг, прогноз и принятие клинического решения по выбору терапевтической стратегии при ПОН новорожденных.



## **2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования основаны на изучении, динамическом наблюдении и лечении 278 новорожденных детей с полиорганной дисфункцией в отделения реанимации и интенсивной терапии № 1 и №2 Челябинской детской областной клинической больницы. Когорта новорожденных детей была распределена на группы в зависимости от тяжести состояния, исхода и тактики лечения. В диссертационной работе представлен подробный анализ данных анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных показателей, в том числе результаты мониторинга потребления, доставки и экстракции кислорода, интенсивности перекисного окисления липидов в лаважном содержимом трахеобронхиального дерева, холтеровского мониторирования и неинвазивного мониторинга гемодинамики в зависимости от тяжести состояния и исхода. Полученные данные легли в основу диагностических и прогностических критериев ПОН у новорожденных и критериев летального исхода у новорожденных с ПОН. Предложен способ оценки готовности к отлучению от ИВЛ новорожденных детей с ПОН перед первым тестом на «спонтанное дыхание», основанный на оценке уровня активности ЦНС по модифицированной шкале Prechtl, на оценке респираторного статуса: среднее давление в дыхательных путях, соотношение  $PO_2/FiO_2$ , индекс оксигенации, на оценке индекса доставки кислорода, ударного и сердечного индексов. В соответствии с положениями международной врачебной ассоциации, было проведено 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 включенных в исследование новорожденных детей в течение первого года жизни, показано, что наиболее низкую вероятность выжи-

вания имеют дети с экстремально низкой массой тела при рождении. 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.

### **3. Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

.В данном диссертационном исследовании, автором впервые изучено состояние системы перекисного окисления липидов на основании экстракционно-спектрофотометрического анализа лаважной жидкости трахеобронхиального дерева у новорожденных с ПОН, полученной небронхоскопическим путем. Так же был проведен комплексный мониторинг состояния дыхательной, сердечно-сосудистой системы у новорожденных изучаемых групп в динамике и разработаны дополнительные диагностические критерии ПОН и прогностические критерии летального исхода у новорожденных детей с ПОН. На основании данных изучения мониторинга жизненно важных функций оптимизированы протоколы отлучения от ИВЛ за счет внедрения нового способа оценки готовности к отлучению новорожденных детей с ПОН. Создана программа расчета индекса доставки кислорода в организме человека. Разработана целевая индивидуализированная терапия (ЦИТ) новорожденных с ПОН и проведено рандомизированное, контролируемое испытание эффективности ЦИТ в лечении ПОН у новорожденных детей, показана её клиническая эффективность. По материалам диссертационного труда опубликовано 15 ра-

бот в журналах рекомендуемых ВАК РФ для публикации диссертационных исследований. Получен 1 патент на изобретение.

#### **4. 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. Модифицированный протокол отлучения от ИВЛ, отличающийся прото-типа способом оценки готовности к отлучению, позволяет снизить частоту реинтубации, частоту летальных исходов и осложнений. Автором показана клиническая эффективность и безопасность ЦИТ, что может быть основанием для расширения стандарта оказания медицинской помощи новорожденным детям с ПОН, способствуя оптимальной коррекции показателей систем транспорта кислорода, улучшению функционального состояния ЦНС, снижению числа реинтубаций и повышению выживаемости в течение первого года жизни после рождения. С помощью разработанной «программы расчета доставки кислорода в организме человека» возможно определить уровень доставки кислорода и с учетом полученных данных оптимизировать терапию ПОН у новорожденных, что и используется в ЦИТ. Таким образом, результаты диссертационной работы обладают значимостью для науки и практики.

#### **5. Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Результаты работы представляют собой дополнительные диагностические критерии ПОН и прогностические критерии летальных исходов у новорожденных с ПОН, программу расчета доставки кислорода в организме человека совместно с пороговыми критериями развития ПОН, и предикторами летального исхода, и могут быть использованы в отделениях неонатальной реанимации с целью оптимизации терапии ПОН на основе своевременного мо-

дифицирования респираторного и/или гемодинамического и гемического компонентов доставки кислорода в процессе отлучения от ИВЛ, и выбрать оптимальные целевые параметры сатурации и параметров ИВЛ, что является сущностью ЦИТ и позволит повысить выживаемость у новорожденных детей и детей младенческого возраста с полиорганной недостаточностью.

#### **6. Содержание диссертации, ее завершенность.**

Диссертация П.И. Миночкина напечатана на 224 страницах компьютерного текста и изложена классически – первая глава обзор литературы, вторая глава посвященная описанию материалов и методов, затем – пять глав собственных исследований, далее обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы. 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 35 страниц и посвящен подробному анализу результатов исследований по теме полиорганной недостаточности. Список литературы состоит преимущественно из иностранных источников (131 из 249). Каждый фрагмент главы заканчивается коротким обобщением обзора литературных источников, а в конце всей главы автор делает короткое заключение, которое обосновывает актуальность выбранной темы. При характеристике литературных источников автор поднимает вопросы, которые в последствие раскрываются в главах собственных исследований – вопросы патогенеза полиорганной недостаточности на молекулярно-клеточном уровне, клинические проявления, диагностику, лечение и профилактику данного состояния.

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

ного состояния и снижения вероятности летальных исходов. Автор в данной главе обобщает дополнительные диагностические критерии и прогностиче-

исследований. Автор описывает критерии включения и исключения при формировании выборок. Научная работа одобрена этическим комитетом учреждения по месту выполнения диссертации.

Глава «Общая клиническая характеристика» содержит сравнительный анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных начальной группы новорожденных детей с полиорганной недостаточностью (40 детей) и без таковой (35 детей), на первом этапе проведенного исследования. Таким образом, автор с помощью математической обработки материала смог выделить наиболее значимые факторы риска, описать степень влияния каждого из выявленных маркеров на развитие полиорганной недостаточности и рассчитать относительный риск летального исхода детей. Определены диагностические значения шкалы SNAP-PE для ПОН. Проведен анализ распространенности полиорганной недостаточности у новорожденных детей и нозологической структуры. Автором проведена клиническая характеристика групп новорожденных детей с полиорганной недостаточностью по сравнению с группой детей без нее. Проведен анализ системных дисфункций. Проведен анализ выживаемости новорожденных детей с ПОН в зависимости от гестационного возраста.

Четвертая глава посвящена изучению продуктов пероксидации на основании анализа лаважной жидкости трахеобронхиального дерева экстракционно-спектрофотометрическим методом, выявлены высокочувствительные и высоко-специфические критерии развития полиорганной недостаточности и летального исхода у новорожденных детей.

В пятой главе автор проводит изучение факторов риска развития полиорганной недостаточности. На основании изучения мониторируемых показателей, сформированы дополнительные критерии диагностики полиорганной недостаточности и летальных исходов, намечены стратегии профилактики данного состояния и снижения вероятности летальных исходов. Автор в данной главе обобщает дополнительные диагностические критерии и прогностиче-

ские критерии летальных исходов с вычислением прогностических предикативных критериев с помощью статистической программы MedCalc.

Шестая глава 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, вазопрессорной нагрузки, заместительной гемотрансфузионной терапии – разработана ЦИТ. Впервые проведено рандомизированное, контролируемое испытание 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.

В седьмой главе автор приводит обсуждение полученных результатов исследования и сопоставление их с литературными данными. Автор делает акцент на неразрывную роль диагностики ПОН с процессом лечения, подчеркивая персонализированный характер терапевтических влияний. На первом этапе диагностического поиска автором предлагается использовать выявленные факторы риска ПОН. Далее, в зависимости от доступности и времени выполнения, автор предлагает использовать ультразвуковую оценку сердечного индекса, в сочетании с оценкой уровня гемоглобина, сатурацией гемоглобина артериальной крови кислородом, что позволяет вычислять индекс доставки кислорода, пользуясь программным продуктом, созданным самим автором. Автором выявлен критический порог доставки кислорода, после которого развивается ПОН с высокой вероятностью.

Следующая группа диагностических критериев доступна в течение рабочего дня – это данные содержания продуктов ПОЛ в лаважном содержи-

мом: 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, указывая, что дыхательные пути являются источником активных форм кислорода, индуцирующих перекисное окисление липидов.

Следующая группа диагностических критериев доступна через сутки нахождения пациента в ОРИТ – это данные суточного холтеровского мониторинга. И на заключительном этапе, через 2 суток нахождения пациента в ОРИТ, накапливается достаточно лабораторно-клинических данных для оценки больного по шкале SNAP-PE.

Таким образом, автор обосновывает 4-х этапную систему верификации ПОН и на основе определения чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предикативную ценность анализируемых симптомов. Автор также представляет 19 прогностических критериев летального исхода.

В данной главе автор обсуждает предлагаемый им способ оценки готовности к отлучению от ИВЛ новорожденных с ПОН и целевую индивидуализированную терапию (ЦИТ). Респираторная стратегия позволяет исключить персистирование ПОН перед отлучением от ИВЛ. ЦИТ стратегия, в общем, направлена на коррекцию индекса доставки кислорода выше порогового значения с помощью оптимизации доставки кислорода.

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

В диссертации содержится 59 таблиц и 9 рисунков. Диссертация построена логично, написана хорошим литературным языком, решенные задачи полностью раскрывают цель работы.

#### **7. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Достоинствами данной работы является подробный анализ клинических, респираторных, электрокардиографических, биохимических показателей мониторинга жизненно важных функций у новорожденных с ПОН, и выявление адъювантных диагностических критериев ПОН и прогностических критериев летальных исходов в течение первого года жизни у новорожденных детей, а так же контролируемое клиническое испытание эффективности критериев отлучения от ИВЛ у новорожденных с ПОН. Ну и несомненно тактика ЦИТ представляется как элемент персонализированной терапии ПОН новорожденных. В тоже время проведенное исследование совершенно закономерно обуславливает появление ряда дискуссионных положений. Не совсем понятно выживаемость новорожденных в большей мере связана с числом поврежденных систем или гестационным возрастом пациента? Предлагаемые автором дополнительные диагностические критерии кардиальной дисфункции необходимо интерпретировать как проявления только кардиальной дисфункции (шок) или гипоксической кардиомиопатии? Из работы не совсем ясно целевая индивидуализированная терапия показана при развитии ПОН или уже при наличии РДСН? Тем более что позиция автора свидетельствует о неприятии им концепции того что облигатным проявлением РДСН является энцефалопатия. 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. Авторефе-

рат полностью отражает суть проведенного исследования и ключевые положения диссертационной работы. Общая оценка работы положительная.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Миночкина Павла Ивановича «Совершенствование диагностики и лечения полиорганной недостаточности у новорожденных детей» по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных исследований содержится решение важной научной проблемы комплексной верификации диагноза и интенсивной терапии полиорганной недостаточности у новорожденных. По актуальности темы, уровню выполнения, научно-практической ценности полученных результатов диссертация Миночкина П.И. отвечает критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ №335 от 21.04.2016, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Официальный оппонент

17.01.2019

профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии  
с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



**Данные об авторе отзыва:** Миронов Петр Иванович, доктор медицинских наук (14.01.20 – анестезиология и реаниматология), профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО

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](mailto:rectorat@bashgmu.ru)