

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Лебедевой Оксаны Вячеславовны на диссертационную работу Мостового Алексея Валерьевича на тему: «Улучшение исходов выхаживания недоношенных новорожденных детей с дыхательной недостаточностью путем совершенствования методов респираторной терапии», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.21 – Педиатрия (медицинские науки) / 3.1.12. – Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

1. Актуальность исследования

Младенческая смертность (МС) является одним из ключевых показателей демографии, характеризующих состояние здоровья населения и социально-экономический уровень развития государства. За последние годы отмечается устойчивая тенденция к снижению младенческой смертности. В наибольшей степени она обусловлена повышением качества медицинской помощи. Тем не менее, среди недоношенных детей младенческая смертность все еще в 25-35 раз выше, чем среди доношенных. Как известно, начиная с 2012 года, в соответствии с критериями ВОЗ, Российская Федерация в полном объеме стала оказывать медицинскую помощь и регистрировать младенцев, родившихся на сроке 22 неделе и более и с массой 500 г и более. Вместе с тем, период новорожденности и первого года жизни протекает у таких детей наиболее проблематично. Наиболее тяжелые, порой жизнеугрожающие состояния обусловлены респираторными нарушениями. Одной из ведущих причин летальных исходов у глубоконедоношенных детей является респираторный дистресс-синдром (РДС). На его долю приходится примерно 25% среди всех умерших, а у детей, родившихся ранее 28 недель, эта цифра достигает 80%.

Основным патогенетическим методом лечения РДС является заместительная терапия сурфактантом, направленная на восполнение его дефицита. Эффективность данной терапии доказана в многочисленных исследованиях. Она позволяет не только снизить летальность в наиболее

уязвимой категории экстремально недоношенных новорожденных, но и профилактировать повреждение незрелых легких при проведении ИВЛ. При этом, несмотря на достижения в области использования сурфактантов, сохраняется ряд нерешенных вопросов. Четко не сформулирован алгоритм назначения сурфактантной терапии, отсутствуют рекомендации по срокам и способам введения первой дозы, не оценена клинико-экономическая эффективность сверхраннего назначения сурфактанта непосредственно в родильном зале в условиях отечественного здравоохранения.

Актуальным на сегодняшний день направлением в лечении тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных детей с РДС является искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Следует помнить, что проведение ИВЛ всегда ассоциировано с повреждением легких. В связи с этим проблема подбора наиболее безопасного режима ИВЛ для новорожденных с очень и экстремально низкой массой тела, имеющим низкий комплаенс и выраженный дефицит сурфактанта является особенно актуальной. В основе таких режимов лежит стратегия, которая сможет обеспечить короткий вдох и поступление в легкие небольшого количества газа. Именно поэтому в мире отмечается столь стремительное развитие методик респираторной терапии (РТ), в первую очередь, высокочастотной ИВЛ (ВЧИВЛ), а также ИВЛ с гарантированным дыхательным объемом (ДО).

До настоящего времени ВЧО ИВЛ и ИВЛ с гарантированным ДО ограничено применяются в России в связи с недостаточной осведомленностью специалистов о данных методиках, отсутствием технических возможностей, а также отсутствием единого алгоритма проведения РТ у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, начиная с родильного зала и далее в ОРИТ. Кроме того, до сих пор отсутствуют четкие рекомендации по предотвращению осложнений при использовании того или иного вида РТ. Недостаточно изучено влияние традиционной и высокочастотной ИВЛ на мозговую гемодинамику и

развитие внутрижелудочковых кровоизлияний, являющихся одной из ведущих причин летальности и инвалидизации.

Таким образом, на основании вышеизложенного, диссертационная работа Мостового Алексея Валерьевича «Улучшение исходов выхаживания недоношенных новорожденных детей с дыхательной недостаточностью путем совершенствования методов респираторной терапии» посвящена решению одной из приоритетных проблем современной педиатрии и неонатологии и актуальность ее несомненна.

2. Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В ходе проведенного исследования обоснована и подтверждена значимость стратегии наиболее раннего («до первого аппаратного вдоха» и в первые 15 минут после рождения) введения сурфактанта через ЭТТ непосредственно в родильном зале.

Автором обоснована и доказана клиническая эффективность малоинвазивного введения сурфактанта как безопасной и перспективной технологии терапии РДС. Впервые в отечественной практике проведена анатомическая оценка трахеи у детей с ЭНМТ для определения глубины введения катетера в трахею с целью малоинвазивной безопасной инстиляции сурфактанта.

Впервые в мире выполнена оценка анатомических параметров трахеи у ЭНМТ для определения глубины введения катетера в трахею с целью безопасной инстиляции сурфактанта малоинвазивно.

Выявлены ранее не обозначавшиеся ключевые факторы риска летального исхода, такие как лёгочное кровотечение (увеличивает риск в 19,7 раза), хирургическая стадия НЭК (в 13,3 раза) и ВЖК III степени (в 6,9 раза).

В работе Мостового А.В. обоснован, разработан и внедрен в практику лечебно-профилактических учреждений алгоритм использования

высокочастотной ИВЛ в качестве стартового метода респираторной терапии у детей с ЭНМТ и тяжелым РДС в родильном зале.

Достижением диссертационной работы Мостового А.В. является научно обоснованный подход к выбору адекватной респираторной терапии у недоношенных детей с массой тела менее 750 г и крайне незрелыми легкими в родильном зале, подтверждена целесообразность использования у таких пациентов ИВЛ с заданным дыхательным объемом.

Разработан и клинически апробирован наиболее эффективный и безопасный метод перехода от ИВЛ к спонтанному дыханию, направленный на снижение частоты бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных.

3. Значимость для науки полученных автором диссертации

Научная ценность диссертационной работы Мостового А.А. заключается, прежде всего, в том, что автору удалось продемонстрировать неоспоримые преимущества сверхранного введения сурфактанта у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в сравнении с отсроченным введением сурфактанта в возрасте 20-120 минут жизни после перевода в ОРИТН, проведения ИВЛ и стабилизации состояния. А также обосновать возможность применения неинвазивных методов с целью оценки эффективности механической вентиляции у новорожденных, находящихся на высокочастотной или традиционной ИВЛ

Значимость для науки данных, полученных Мостовым А.В., заключается в создании инструмента проведения аудита в лечебных учреждениях различного уровня на основании оценки частоты развития бронхолегочной дисплазии, летальности и единого комплексного исхода (комбинированного показателя «бронхолегочная дисплазия + летальность») у недоношенных детей с тяжелой дыхательной недостаточностью. Комбинированный показатель «БЛД + летальный исход» применялся автором

для сравнительного анализа исходов у недоношенных детей с РДС в нашей стране впервые.

Автором разработана новая научная идея, обогащающая научную концепцию понимания механизмов лечебного действия высокочастотной ИВЛ. Диссертантом доказано, что данный метод можно рассматривать как мягкий маневр рекруитмента – вовлечения максимального количества альвеол в процесс газообмена («открытия легких»).

Мостовым А.В. объективно изучены механические свойства легких у детей с ЭНМТ с первых минут жизни при использовании у них ИВЛ с режимом Assist Control + Volume Guarantee (триггерная вспомогательная вентиляция с гарантированным дыхательным объемом) и доказана целесообразность применения такого режима в родильном зале у детей менее 750 г.

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

Все основные научные положения диссертации, сделанные выводы и практические рекомендации полностью вытекают из результатов проведенных исследований. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Автором проведен критический анализ литературных данных, как отечественных, так и зарубежных авторов и с учетом этого была обоснована актуальность проблемы и необходимость ее решения. Обоснованность полученных результатов определена дизайном исследования, большим количеством наблюдаемых новорожденных и использованием современных методов статистической обработки результатов исследования. Достоверность результатов обеспечивается репрезентативностью обследованной выборки, адекватным цели и задачам, выбором рутинных общеклинических и дополнительных методов обследования, проведением динамического анализа заболеваемости и исходов.

Выводы, представленные автором в заключении, обоснованы результатами комплексного обследования и лечения недоношенных детей с РДС и их глубоким статистическим анализом.

В диссертационном исследовании Мостового А.В. разработан алгоритм проведения респираторной терапии в родильном зале и далее после перевода в ОРИТН, базирующихся на оптимизации методов сурфактантной и респираторной терапии. В большой когорте пациентов (n=520) доказана целесообразность применения малоинвазивного введения сурфактантов. На основании полученных данных ультразвукового исследования глубины стояния ЭТТ, доплерографии и капнографии обоснована возможность применения неинвазивных методов с целью оценки эффективности механической вентиляции у новорожденных, находящихся на высокочастотной или традиционной ИВЛ.

Результаты исследования были получены на сертифицированном оборудовании.

Обоснованность результатов работы подтверждается данными опубликованных по теме диссертации 52 научных работ, в том числе 49 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 3-х статей в зарубежных научных журналах, также полученным патентом Российской Федерации (№ 170360 от 24.04.2017).

5. Структура, содержание, оценка диссертационной работы и ее завершенности

Построение диссертационной работы Мостового Алексея Валерьевича традиционно. Диссертация изложена на 333 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы (Глава 1), описания материалов и методов исследования (Глава 2), результатов собственных наблюдений (Глава 3-5), данных опроса врачей-неонатологов и анестезиологов-реаниматологов (Глава 6), обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка

литературы, включающего 424 источника, из них: 182 – отечественных источников, 242 – зарубежных.

Во **введении** четко представлена актуальность темы запланированных исследований, сформулированы цель и задачи, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, изложены положения, выносимые на защиту, внедрение результатов и личный вклад автора в исследованиях.

Глава 1 представляет собой обзор литературных данных, в котором даны определение, клинико-патофизиологические аспекты респираторного дистресс-синдрома, а также современные методы диагностики заболевания и оценки тяжести новорожденного. В первой главе подробно изложены современные подходы к лечению недоношенных новорожденных, четко обозначены нерешенные проблемы в этой области.

Глава 2 включает в себя описание объектов и методов, используемых при проведении исследований, дизайна исследования; даны характеристики основных групп обследованных детей; описаны применяемые автором методы обследования недоношенных новорожденных и лечения РДС, методы оценки экономической эффективности сурфактантной терапии и статистической обработки полученных данных.

Глава 3 посвящена разработке современных подходов к сурфактантной терапии у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Диссертантом проделана огромная работа по изучению раннего и сверхраннего введения сурфактанта у пациентов с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В этом разделе научно обосновано минимально инвазивное введение сурфактантов у недоношенных младенцев с гестационным возрастом менее 32 недель, разработаны принципы эффективного и безопасного малоинвазивного введения сурфактанта на основании оценки анатомических параметров трахеи у пациентов с массой тела при рождении менее 1000 граммов.

Важным и логичным дополнением диссертации является **Глава 4**, в

которой автор излагает результаты фармако-эпидемиологического и клинико-экономического исследования по введению сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В Главе проведены расчеты стоимости сурфактантной терапии в зависимости от времени введения препарата. В своем исследовании Мостовой А.В. представляет информацию о наиболее оптимальной с экономической точки зрения стратегии применения сурфактанта.

В Главе 5 изложены разработанные лично автором стратегии искусственной вентиляции легких у доношенных и недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями. Научно обосновано использование высокочастотной искусственной вентиляции легких и ИВЛ с гарантированным дыхательным объемом в родильном зале у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом. Также в 5-й Главе определены оптимальные стратегии экстубации недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г. Собственные данные изложены корректно, на высоком научном уровне.

В Главе 6 представлены результаты изучения состояния проблемы организации оказания респираторной помощи новорожденным детям в России. Оценить возможность и готовность врачей использовать высокотехнологичные методы диагностики и лечения различных заболеваний у новорожденных диссертанту помог высокоэффективный инструмент - анкетирование специалистов. Полученные автором результаты формируют компетентное мнение о внедрении современных неонатальных технологий в нашей стране.

При обсуждении полученных результатов автором диссертации проявлена склонность к аналитическому мышлению, проведению научных параллелей между оригинальными результатами и данными, полученными другими авторами. На основании сделанных заключений Мостовой А.В. с

высокой степенью обоснованности удалось сформулировать основные положения и выводы диссертации, которые полностью соответствуют цели и поставленным задачам.

Также в этом разделе представлен анализ младенческой смертности в тех областях и регионах России, в которых автор диссертации вел практическую деятельность, возглавляя ОРИТН ведущих учреждений и имел возможность внедрить результаты своего исследования и алгоритм РТ. Благодаря использованию разработанного автором алгоритма проведения РТ и созданной им методологии выхаживания недоношенных детей с дыхательной недостаточностью до 44 недель постконцептуального возраста к 2023 г. в Калужской области показатель МС снизился до 3‰, став ниже, чем в целом в России (4,2‰). Кроме того, внедрение разработанных Алексеем Валерьевичем щадящих и безопасных респираторных технологий позволило в 3 раза снизить МС в Чеченской Республике и в 2,5 раза – в целом в СКФО.

Особый практический интерес представляют Приложения, в которых изложены данные о дополнительной профессиональной программе повышения квалификации «Респираторная терапия в неонатологии: практический тренинг» (36 академических часов), одобренной учебно-методическим советом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 28 от 26 октября 2023 года), и чек-листы оценки готовности к переводу и выписке глубоко недоношенных новорожденных в рамках реализации задачи по совершенствованию маршрутизации и этапного выхаживания глубоко недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью до достижения 44 недель постконцептуального возраста.

Работа является завершенной и логичной. Диссертация написана хорошим литературным языком, читается легко, с большим интересом. Принципиальных замечаний к диссертации нет. Важность проведенных автором исследований, как с научных, так и с практических позиций,

неоспорима. В качестве дискуссии считаю необходимым задать несколько уточняющих вопросов.

1. По какому принципу проводилась рандомизация групп для оценки эффективности способов введения сурфактанта и видам респираторной терапии?
2. Какие клинические критерии являлись показанием для сверхраннего (до первого аппаратного вдоха) введения сурфактанта?
3. Как Вы можете объяснить более частое применение инвазивного метода введения сурфактанта через ЭТТ (447 детей) по сравнению с малоинвазивными методиками (INSURE -106, LISA-96). И, если это было связано с большим количеством новорожденных, потребовавших интубацию трахеи в родильном зале, т.е. более «тяжелых» при рождении, то насколько корректно такое сравнение?
4. Каково практическое применение предложенного Вами прогноза для способа введения сурфактанта в контексте временного интервала, а именно, в первые 15-20 минут после рождения?
5. Как Вы можете объяснить более редкое развитие БЛД у недоношенных новорожденных, находившихся на неинвазивной респираторной поддержке двухфазным назальным СРАР с переменным потоком (режим BiPAP) после экстубации?

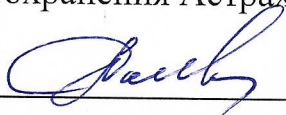
Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Таким образом, диссертация Мостового Алексея Валерьевича на тему: «Улучшение исходов выхаживания недоношенных новорожденных детей с дыхательной недостаточностью путем совершенствования методов респираторной терапии» является законченной научно-исследовательской работой и содержит новое решение актуальной научной проблемы, имеющей существенное значение для практического здравоохранения. Диссертационная работа Мостового Алексея Валерьевича отвечает всем

требованиям п. 9, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 16.10.2024 г., № 1382), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и может быть представлена к защите по специальностям педиатрия (3.1.21) и анестезиология и реаниматология (3.1.12).

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (3.1.21 – Педиатрия), доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по неонатологии ГБУЗ АО «Клинический родильный дом имени Ю.А. Пасхаловой», главный внештатный специалист неонатолог Министерства здравоохранения Астраханской области



Лебедева Оксана Вячеславовна

подпись Доктора медицинских наук, доцента Лебедевой Оксаны Вячеславовны
«ЗАВЕРЯЮ»

«10» сентября 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России), 414000, Российская Федерация, Астраханская область, г. Астрахань, ул. Бакинская, д.121. E-mail (канцелярия/общий): rector@astragmu.ru. Телефон (приемная ректора) +7(8512) 52-54-48.

Подпись заверяю
Учёный секретарь ФГБОУ ВО «Астраханский
государственный медицинский университет»
Минздрава России
д.м.н. профессор Кантемирова Б.И.