

ОТЗЫВ

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

Актуальность избранной темы

Терапия респираторного дистресс-синдрома остается серьезной проблемой здравоохранения, так как это заболевание является одной из наиболее частых причин летальности недоношенных новорожденных. Современными учеными открыт механизм развития РДС, основанный на знаниях структурных взаимодействий и гистологической модели тканей легких ребенка. Понимание ключевых процессов развития легких значительно улучшилось благодаря обширным исследованиям в области молекулярной генетики. Сегодня в научной литературе описаны новейшие достижения в изучении молекулярной структуры легочного сурфактанта и его функций.

Однако имеющиеся на сегодняшний день знания необходимо расширять и дополнять с целью разработки и внедрения новейших технологий выхаживания недоношенных, которые важно использовать, начиная с момента рождения. Разработка инновационных технологий и оптимизация существующих методов необходимы для совершенствования лечения РДС и других заболеваний у недоношенных новорожденных с целью повышения выживаемости детей и улучшения здоровья в последующие годы жизни.

Стремительное развитие методик респираторной терапии при РДС в мировой неонатологической практике способствовало не только повышению выживаемости новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭМНТ), но и улучшению качества их жизни после выписки домой. На сегодняшний день у неонатологов имеется широкий спектр методов

РТ различной интенсивности с разными механизмами оказываемого воздействия. При выборе метода стартовой терапии у глубоконедоношенных детей неонатологи важным считают необходимость учитывать риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), поэтому согласно современным рекомендациям предпочтительно применение щадящих подходов к проведению первоначальной респираторной терапии.

Несмотря на широкое внедрение в практику неинвазивной респираторной терапии, тем не менее, для стабилизации состояния некоторых недоношенных новорожденных необходима интубация трахеи в родильном зале. В 2009 г. Региной Рейнольдс и коллегами впервые была затронута актуальная проблема оказания помощи глубоконедоношенным новорожденным с самого рождения – в первый («золотой») час жизни. При этом до сих пор не разработан алгоритм выбора наиболее эффективного и безопасного метода инвазивной РТ недоношенных детей с РДС, проводимой в родильном зале. До настоящего времени сохраняет актуальность проблема подбора режима инвазивной респираторной терапии для недоношенных с высоким комплаенсом, выраженным дефицитом сурфактанта и ЭНМТ, способного обеспечить короткий вдох и поступление в легкие небольшого количества газа, что подтверждает актуальность выполненной Мостовым Алексеем Валерьевичем работы.

Проведение данного исследования обусловлено важностью поиска новых подходов к проведению сурфактантной терапии у недоношенных новорожденных с РДС, а также необходимостью разработки новых стратегий искусственной вентиляции легких у новорожденных с РДС.

Таким образом, диссертационное исследование Мостового А.В., посвященное улучшению исходов лечения респираторного дистресс-синдрома при выхаживании недоношенных новорожденных детей на основе персонализированной стратегии применения инновационных респираторных технологий, безусловно, актуально.

Степень обоснованности научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется результатами обследования достаточного количества пациентов, использованием современных методик исследований, включая клинические методы; инструментальные: рентгенографическое исследование органов грудной и брюшной полости, УЗИ органов грудной клетки, нейросонография, доплерография, эхокардиография; лабораторные: клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение газового состава артериальной и капиллярной крови, биохимические исследования сыворотки крови с определением уровня билирубина, глюкозы, электролитов, креатинина, мочевины, С-реактивного белка, прокальцитонина; мониторинг ряда показателей: сатурации крови кислородом, основных витальных функций, уровня CO_2 в выдыхаемом воздухе; определение анатомических параметров длины трахеи по данным аутопсии.

Комплексная концепция по изучению особенностей течения и исходов у недоношенных детей с РДС при использовании различных подходов к назначению сурфактантной терапии и разных стратегий РТ свидетельствует о высоком методическом уровне проведенного диссертантом исследования.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, четко и ясно сформулированы, аргументированы и обоснованы современными методами статистической обработки данных.

Достоверность и новизна исследования полученных результатов

Достоверность полученных результатов определяется грамотным дизайном научной работы, достаточным объемом клинического материала, однородностью изучаемых групп пациентов, применением современных

методов статистической обработки с помощью профессиональных программ статистического анализа.

Научная новизна диссертационного исследования Мостового А.В. не вызывает сомнения.

Впервые в Российской Федерации проведено комплексное обследование недоношенных детей с РДС, представлены особенности клинического течения заболевания, разработаны современные подходы к диагностике и лечению, начиная с родильного зала.

Автором впервые в мире выполнена оценка анатомических параметров трахеи у детей с ЭНМТ для определения глубины введения катетера в трахею с целью малоинвазивной инстилляцией сурфактанта, что позволило существенно повысить эффективность и безопасность терапии при лечении РДС у недоношенных детей.

В проведенном исследовании посредством многофакторного анализа выживаемости, выполненного на основе построения регрессионной модели Кокса (Cox regression) и методом регрессионного оценивания (пошаговое исключение Вальда), выявлены достоверные предикторы летального исхода у младенцев с гестационным возрастом менее 32 недель: низкий вес при рождении [Exp (B)=0,994; 95% ДИ: 0,992; 0,997], гестационный возраст [Exp(B)=0,470; 95% ДИ: 0,355; 0,621], наличие легочного кровотечения [Exp(B)=19,744; 95% ДИ: 8,050; 48,426], развитие хирургической стадии НЭК [Exp(B)=13,246; 95% ДИ: 4,781; 36,698] и ВЖК [Exp(B)=6,939; 95% ДИ: 2,832; 16,999].

Научным достижением диссертационной работы Мостового А.В. является разработка 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.

Разработанная автором диссертационного исследования методология выхаживания недоношенных детей с дыхательной недостаточностью до 44 недель постконцептуального возраста, в частности, алгоритм проведения респираторной терапии в родильном зале и далее в ОРИТН, позволят в короткие сроки диагностировать РДС у недоношенного новорожденного и определить степень тяжести, а также инициировать патогенетическую терапию, что существенно улучшит прогноз и исход заболевания.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в диссертационной работе результаты имеют огромное значение для клинической практики и несомненно найдут применение в педиатрии, неонатологии, младенческой реаниматологии, поскольку направлены, в первую очередь, на снижение смертности и повышение выживаемости недоношенных новорожденных с РДС.

Автором представлены критерии РДС, позволяющие на основании данных рентгенологической картины легких установить диагноз и определить степень выраженности РДС в кратчайшие сроки.

Углубленное изучение анатомических параметров трахеи, выполненное по данным аутопсии у недоношенных детей и плодов, расширяет теоретические знания о принципах эффективного и безопасного малоинвазивного введения сурфактанта, а также позволяет избежать введения сурфактанта в одно легкое и регургитации препарата из трахеи.

Научно доказана в эксперименте и значима для науки безопасность реанимационных устройств с Т-образным контуром и клапаном положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) с возможностью обеспечения фиксированного давления на вдохе и выдохе при проведении ручной вентиляции легких в родильном зале.

Автором разработан, запатентован и внедрен в клиническую практику модуль Апгар-таймера, предназначенный не только для оценки состояния новорожденного по шкале Апгар, но и для генерации звуковых сигналов через заданные промежутки времени с целью проведения ИВЛ с необходимой

частотой вдохов, а также синхронизации ИВЛ и непрямого массажа при проведении сердечно-легочной реанимации благодаря встроенному метроному (патент № 170 360 от 24.04.2017).

Результаты диссертационного исследования рекомендованы к использованию в стационарном звене неонатологам, педиатрами, анестезиологами-реаниматологами, а также при обучении студентов, ординаторов, аспирантов и постдипломном обучении врачей различных специальностей (педиатры, неонатологи, анестезиологи, реаниматологи).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации опубликованы 52 печатных работ, в том числе 49 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 3 статьи в зарубежных научных журналах. Также получен патент Российской Федерации (№ 170360 от 24.04.2017).

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Мостового А.В. построена по классическому типу, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы собственных результатов исследования и их обсуждение, приложения, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 424 источника отечественных (182) и зарубежных (242) авторов. Диссертация иллюстрирована 63 таблицами и 69 рисункам.

Во введении представлено обоснование актуальности данного исследования, четко и лаконично сформулированы цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту, дано подробное описание степени разработанности темы, научная новизна и практическая значимость исследования, личный вклад автора.

Обзор литературы содержит подробное описание эпидемиологии, классификации, этиопатогенеза и прогноза респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных. Детально описаны клинико-лабораторные проявления, основные подходы к диагностике и лечению РДС.

В главе «Материалы и методы» представлен поэтапный дизайн исследования, характеристика выборки, критерии и методы диагностики, а также подробное описание разработанных автором стратегий лечения. Указаны общеклинические, специальные методы исследования, современные статистические методы обработки данных, что свидетельствует о высокой степени доказательности полученных автором результатов.

В третьей Главе подробно изложены результаты применения разработанных автором подходов к назначению сурфактантной терапии у недоношенных новорожденных с очень низкой или экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ) и респираторным дистресс-синдромом с учетом сверххранного и минимально инвазивного введения сурфактанта.

В Главе 4 представлены расчеты стоимости сурфактантной терапии при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в зависимости от времени введения препарата. В своем исследовании Мостовой А.В. научно с экономической точки зрения доказывает, что у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ, нуждающихся в сурфактантной терапии, целесообразно наиболее раннее введение сурфактанта («до первого аппаратного вдоха» или в течение 15 минут после рождения) в родильном зале.

Пятая глава посвящена разработке стратегий искусственной вентиляции легких у доношенных и недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями. Автором доказано, что использование высокочастотной искусственной вентиляции легких и ИВЛ с гарантированным дыхательным объемом в родильном зале у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом является обоснованным. Также в Главе 5 описаны оптимальные методы экстубации недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г, улучшающие прогноз заболевания.

В Главе 6 представлены уникальные данные по изучению возможности и готовности врачей в Российской Федерации прибегать к высокотехнологичным методам диагностики и лечения, полученные методом

анкетирование специалистов. Наглядно продемонстрировано, что разработанная и внедренная автором учебная программа «Респираторная терапия в неонатологии» на цикле повышения квалификации (36 часов) оказалась эффективной и позволяет повысить информированность профильных специалистов в прикладных аспектах неонатальной респираторной терапии. Полученный методом опроса материал объективно демонстрирует эволюцию в развитии и внедрении наиболее современных респираторных стратегий в РФ за последнее десятилетие.

В Главе 7 «Обсуждение» детально проанализированы собственные результаты в сопоставлении с данными литературы. Также в этой Главе представлен алгоритм проведения респираторной терапии в родильном зале и далее в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Благодаря использованию разработанного автором алгоритма проведения РТ за последние 10 лет (с 2014 по 2023 гг.) снизился уровень младенческой смертности в Калужской (с 7,3‰ до 3‰) и Ярославской (с 5,8‰ до 5,1‰) областях, а также в Чеченской республике (с 15‰ до 5,2‰) и в Северо-Кавказском федеральном округе (с 11,8‰ до 4,9‰). В 2023 г. в Калужской области показатель МС снизился до 3‰, став ниже, чем в целом в России (4,2‰).

В приложениях изложен ценный материал о дополнительной профессиональной программе повышения квалификации «Респираторная терапия в неонатологии: практический тренинг» (36 академических часов) и инновационная методология клинической оценки готовности пациента к переводу, представляющий практический интерес.

Выводы диссертации подтверждены фактическим материалом, базируются на достаточном количестве пациентов и объеме проведенных исследований, соответствуют цели и задачам работы.

Практические рекомендации четко сформулированы, а их значение в педиатрической практике не вызывает сомнений.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан в традиционном стиле, научным языком, иллюстрирован 3 таблицами и 6 рисунками, что облегчает восприятие материала. В автореферате изложены основные положения и выводы диссертационного исследования, представлены все основные результаты, что позволяет получить полное представление о проведенной работе.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мостового Алексея Валерьевича на тему: «Улучшение исходов выхаживания недоношенных новорожденных детей с дыхательной недостаточностью путем совершенствования методов респираторной терапии», выполненная при научном консультировании академика РАН, доктора медицинских наук, Володина Николая Николаевича и доктора медицинских наук, Проценко Дениса Николаевича, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: педиатрия (3.1.21) / анестезиология и реаниматология (3.1.12), является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной проблемы по улучшению исходов лечения респираторного дистресс-синдрома при выхаживании недоношенных новорожденных детей на основе персонализированной стратегии применения инновационных респираторных технологий, имеющей важное значение для неонатологии, педиатрии, анестезиологии и реаниматологии.

По своей актуальности, объему выполненного исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности выводов и практических рекомендаций представленная диссертация Мостового А.В. соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г.,

