

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Крючко Дарьи Сергеевны на тему «Артериальная гипотония у новорожденных. Механизмы развития, дифференцированная терапия, прогноз», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Диссертационная работа Крючко Д.С. посвящена актуальной проблеме современной неонатологии и педиатрии.

Развитие технологий выхаживания глубоконедоношенных детей привело к снижению летальности и выживанию детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. В то же время, внедрение новых методов интенсивной терапии и реанимации новорожденных, включающих применение современной дыхательной аппаратуры, использование инвазивных диагностических и лечебных процедур не всегда позволяет предотвратить риск развития инвалидизирующих осложнений у выживших. Это относится к такой патологии, как артериальная гипотония.

Вопросы оказания помощи новорожденным детям широко обсуждаются в научной литературе, однако по-прежнему остается ряд нерешенных проблем, таких как разработка единых терапевтических подходов к лечению артериальной гипотонии, выбор системы оценки гемодинамических нарушений, что позволит оптимизировать терапию и снизить риск осложнений.

В работе представлены результаты исследования 1028 новорожденных. Используются современные и информативные методы исследования. Статистические методы анализа данных, приведенные в автореферате, корректны и адекватны для данного исследования. Положения, выносимые на защиту, обоснованы. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из представленных результатов.

Научная новизна и практическая значимость работы заключаются в том, что представлены новые данные по анализу факторов риска развития артериальной гипотонии, гемодинамических и клинических последствий, эффективности терапии, влияния различных терапевтических тактик на перфузию органов и тканей у новорожденных различного гестационного возраста позволит оптимизировать клинические рекомендации по ведению новорожденных с артериальной гипотонией, что поможет снизить не только летальность, но и инвалидизацию недоношенных детей.

Большая часть исследования посвящена оценке закономерности экспрессии генов у новорожденных, развивших артериальную гипотонию в

зависимости от степени ответа на стандартную терапию, позволяющие прогнозировать этот ответ. Проведена критическая оценка методов терапии артериальной гипотонии у детей различного гестационного возраста и массы тела, что позволило выработать научно-обоснованный подход к терапии и улучшить клинические исходы. Автором впервые получены уравнения, которые позволяют описать прямую зависимость систолического, диастолического и среднего артериального давления от гестационного возраста новорожденного на 1, 2 и 3 сутки жизни, которые могут быть использованы как в клинической практике, так и в научных разработках.

В последние годы все большее число исследователей изучают способы терапии новорожденных с ЭНМТ. В работе представлено рандомизированное исследование оценки эффективности и безопасности применения различных объемзамещающих препаратов в терапии артериальной гипотонии у новорожденных различного гестационного возраста. Доказана эффективность дофамина в качестве монопрепарата без применения волемической нагрузки при терапии артериальной гипотонии у новорожденных с экстремально низкой массой тела без признаков гиповолемии и шока. Автором обоснована эффективность дофамина как стартового препарата в терапии артериальной гипотонии у новорожденных с экстремально низкой массой тела, что позволило пересмотреть традиционные подходы к лечению артериальной гипотонии у этой группы пациентов. Изменение подходов к тактике способствует снижению частоты формирования тяжелой степени бронхолегочной дисплазии, снижает продолжительность искусственной вентиляции легких и длительность нахождения в условиях отделения интенсивной терапии.

Значительный интерес представляет выявленная в результате исследования связь относительной резистентности к терапии дофамином у новорождённых с артериальной гипотонией с полиморфизмом генов ADD1:1378G>T, ADRA2A:-1291C>G, SLC6A2: -182 T>C и ACE:287bp Ins>Del, являющихся предикторами риска развития артериальной гипертонии у взрослых, что может стать основанием для включения детей, у которых отмечались признаки резистентности к терапии артериальной гипотонии в неонатальном периоде, в группу риска развития артериальной гипертонии в дальнейшем.

Практическая значимость полученных Крючко Д.С. результатов, безусловно, высока, а практические рекомендации, применимы в практическом здравоохранении и направлены на стабилизацию состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде, снижение неонатальной смертности и уменьшение тяжести отдаленных последствий.

Полученные в диссертационном исследовании данные отражены в 20 публикациях, в том числе 12 в журналах, рецензируемых ВАК РФ и 1 в иностранной печати.

В целом, диссертационная работа Крючко Д.С. «Артериальная гипотония у новорожденных. Механизмы развития, дифференцированная терапия, прогноз» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной научной и медико-социальной проблемы оптимизации методов терапии артериальной гипотонии у новорожденных детей с целью снижения младенческой смертности и уменьшения инвалидности, имеющей важное значение для педиатрии.

Автореферат диссертации отражает содержание квалифицированного научного труда. По актуальности, новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Крючко Дарья Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Главный врач
ГБУЗ МО «Щёлковский перинатальный
центр»,
доктор медицинских наук



Виноградова Ирина Валерьевна

Адрес: 141102, Россия, Московская
область, г.Щелково, ул.Паркова, 6
Тел.: 8(903) 3455620

E-mail: shelkovoperinatal@mail.ru

« 19 » декабря 2016 г.

Личную подпись д.м.н. Виноградовой И.В.

заверяю

И.В. Начальника ОК
Долгих Н.В.

ОТЗЫВ
на автореферат
диссертации Крючко Дарьи Сергеевны
на тему «Артериальная гипотония у новорожденных. Механизмы
развития, дифференцированная терапия, прогноз» на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальности
Педиатрия 14.01.08

Значительные успехи современной медицины, в особенности в области интенсивной неонатологии, очевидны, однако одновременно со снижением смертности отмечается повышение риска развития осложнений у выживших. В особенности это касается недоношенных новорожденных. В связи с этим особое значение приобретает индивидуализированный подход к терапии критических состояний новорожденных, основанный на комплексном анализе патологических состояний, с учетом гестационного возраста, сопутствующих осложнений и генетических предикторов развития заболеваний.

Отсутствие единых, научно-обоснованных подходов к терапии артериальной гипотонии, обуславливает актуальность выбранной проблемы, решение которой позволяет выработать дифференцированные методики лечения артериальной гипотонии у новорожденных различного гестационного возраста в отношении показаний к назначению объемной нагрузки, к использованию различных коллоидных и кристаллоидных растворов, кардиотонических и вазопрессорных препаратов.

Автор провела анализ обоснованности диагностических основных методов лечения артериальной гипотонии у новорождённых различного гестационного возраста, гемодинамических последствий, эффективности, влияния различных терапевтических тактик на перфузию органов и тканей, что позволяет оптимизировать ведение новорожденных с артериальной

гипотонией, снижает не только летальность, но и частоту развития инвалидизирующих осложнений

Таким образом, диссертационная работа Крючко Д.С. посвященная оценке факторов риска, особенностей течения неонатального периода у детей с артериальной гипотензией решает актуальные вопросы педиатрической практики, решение которых имеет большое научное и практическое значение.

Автором получены уравнения, которые позволяют описать прямую зависимость систолического, диастолического и среднего артериального давления от гестационного возраста новорожденного на 1, 2 и 3 сутки жизни. Учитывая тот факт, что до настоящего времени отсутствуют достоверные данные об уровне артериального давления, при котором необходимо начало терапии, в дальнейшем полученные сведения могут быть использованы для определения показаний для начала терапии этого патологического состояния.

В работе были оценены факторы риска развития артериальной гипотонии, выявлены закономерности экспрессии генов у новорожденных, развивших артериальную гипотонию в зависимости от степени ответа на стандартную терапию.

Практический и научный интерес представляет проведенное автором проспективное рандомизированное исследование, в котором сравнивались две методики терапии артериальной гипотонии у новорожденных с экстремально низкой массой тела. В результате исследования было доказано, что дофамин эффективен в терапии артериальной гипотонии у новорожденных с экстремально низкой массой тела без признаков гиповолемии и шока в качестве стартового препарата. Это позволяет пересмотреть традиционные подходы к лечению артериальной гипотонии у этой группы пациентов, то есть начинать терапию не с введения волюмэспандерного препарата, а с инфузии допамина в минимальной дозе с последующим ее подбором, что приводит снижению частоты формирования тяжелой степени бронхолегочной дисплазии, снижает продолжительность

искусственной вентиляции легких и сроки наблюдения в условиях отделения интенсивной терапии, а соответственно не только снижает частоту инвалидизации, но и удешевляет лечение. Другое проспективное рандомизированное исследование, проведенное в рамках работы было посвящено оценке эффективности и безопасности применения различных объемзамещающих препаратов в терапии артериальной гипотонии у новорожденных различного гестационного возраста. В результате было доказано, что терапия артериальной гипотонии у новорождённых с массой 1000 г и выше применение гидроксипропилкрахмала приводит к значительному (на 48,6%) в сравнении с физиологическим раствором увеличению сердечного выброса и нормализации перфузии тканей, а использование гидроксипропилкрахмала у новорождённых с экстремально низкой массой тела приводит к увеличению частоты внутрижелудочковых кровоизлияний и не рекомендуется.

Полученные сведения легли в основу представленного Протокола терапии артериальной гипотонии и шока, который является значительным подспорьем в работе врачей неонатологов и педиатров.

В ходе исследования была установлена связь относительной резистентности к терапии дофамином у новорождённых с артериальной гипотонией с полиморфизмом ряда генов (ADD1:1378G>T, ADRA2A:-1291C>G, SLC6A2: -182 T>C и ACE:287bp Ins>Del), которые являются предикторами риска развития артериальной гипертонии у взрослых. Полученные сведения могут стать основанием для включения детей, у которых отмечались признаки резистентности к терапии артериальной гипотонии в неонатальном периоде, в группу риска развития артериальной гипертонии в более старшем возрасте. Кроме того, полученные данные позволяют продолжить вести исследовательскую работу в направлении изучения генетически обусловленной резистентности к кардиотоническим препаратам.

Таким образом, изложенные Д.С. Крючко в диссертационной работе «Артериальная гипотония у новорожденных. Механизмы развития, дифференцированная терапия, прогноз» результаты необходимы подспорьем для понимания механизмов возникновения артериальной гипотонии у новорожденных, а также позволяют принять правильное решение при выборе тактики терапии гипотонии.

*Зав. отделения реанимации
и интенсивной терапии новорожденных
ДГБ №1 г. Санкт-Петербурга*

Горелик Ю.В.

*Ассистент кафедры анестезиологии-
реаниматологии и неотложной педиатрии
СПбГПМУ*

Кузнецова Т.Н.

Адрес: 198205 Санкт-Петербург

Авангардная ул., 14

Тел. 8(812)7350057

e-mail: db1@zdrav.spb.ru

«12» января 2017года.

Личную подпись
заверяю



Горелик Ю.В. и Кузнецовой Т.Н.

Зам. Главного врача по реанимации и анестезиологии

Любименко В.А.

ГЛАВНЫЙ НЕОНАТОЛОГ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА
Любименко В.А.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Артериальная гипотония у новорожденных. Механизмы развития, дифференцированная терапия, прогноз», выполненного Д.С. Крючко

Развитие современной неонатологии в последние годы привело к значительным успехам в выживании новорожденных, однако одновременно со снижением смертности отмечается повышение риска развития инвалидизирующих осложнений у выживших. Гемодинамические нарушения, в частности артериальная гипотония, является одним из патологических состояний, сопряженных с высоким риском смертности и инвалидности.

Выработка единых подходов к лечению артериальной гипотонии, разработка системы оценки гемодинамических нарушений у новорожденных, позволит оптимизировать терапию и снизить риск осложнений.

В своей работе Д.С. Крючко провела анализ диагностических и терапевтических стратегий, оценила факторы риска развития артериальной гипотонии, гемодинамических и клинических последствий, эффективности терапии, влияния различных терапевтических тактик на перфузию органов и тканей у новорожденных различного гестационного возраста. Этот анализ позволил оптимизировать клинические рекомендации по ведению новорожденных с артериальной гипотонией, с перспективой на снижение не только летальности, но и инвалидности в группе недоношенных детей.

Таким образом, представленная Д.С. Крючко диссертационная работа актуальна и востребована как с научной, так и с практической точки зрения.

Очень важно, что в работе оценены закономерности экспрессии генов у новорожденных, развивших артериальную гипотонию в зависимости от степени ответа на стандартную терапию, позволяющие прогнозировать этот ответ. Критическая оценка методов терапии артериальной гипотонии у детей различного гестационного возраста и массы тела позволит выработать научно-обоснованный подход к терапии и улучшить клинические исходы.

Значительный интерес представляет выявленные в результате исследования особенности терапии новорожденных с ЭНМТ. Результаты представленного в работе рандомизированного исследования, оценки эффективности и безопасности применения различных вolemических препаратов в терапии артериальной гипотонии у

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Крючко Дарьи Сергеевны «Артериальная гипотония у новорожденных. Механизмы развития, дифференцированная терапия, прогноз», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08 – Педиатрия.

Несмотря на рост исследований в области сердечно-сосудистой нестабильности у недоношенных новорожденных, большие пробелы в знаниях все еще остаются. Гипотензия является наиболее распространенным проявлением циркуляторной дезадаптации новорожденных, когда компенсаторные механизмы напряжены или отсутствуют. Она же играет важную роль в патогенезе развития и прогрессирования критических состояний новорожденных различного гестационного возраста. До настоящего времени не было проведено убедительных исследований сравнительной эффективности методов лечения артериальной гипотензии новорожденных и ни один из существующих на сегодняшний день методов лечения, в том числе использование инотропных средств, не является достаточно хорошо изученным в отношении безопасности и эффективности у этой категории пациентов.

Таким образом **работа посвящена актуальной проблеме** - обоснованию дифференцированной терапии артериальной гипотензии у новорожденных с целью снижения летальности и профилактики инвалидизирующих осложнений. В диссертации поставлены и решены актуальные задачи по анализу диагностических подходов, гемодинамических последствий артериальной гипотензии у новорожденных, эффективности терапии и влияния различных терапевтических тактик на перфузию органов и тканей у новорожденных различного гестационного возраста, что позволило диссертанту оптимизировать тактику ведения новорожденных с артериальной гипотонией.

Диссертация выполнена на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Соискатель – кандидат медицинских наук, заведующая отделом анализа и координации работы по совершенствованию оказания неонатологической помощи ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Основные научные положения и выводы работы в целом **обоснованы**, их достоверность обеспечивается достаточным объемом выборки 1028 новорожденных и ее репрезентативностью, применением стандартизованных методов и принципов обследования, проведением в рамках работы

проспективного рандомизированного исследования «Сравнение двух методик терапии артериальной гипотонии у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Волемиическая нагрузка ФР или назначение допамина без предварительной волемиической нагрузки», проспективного рандомизированного исследования «Оценка эффективности и безопасности применения физиологического раствора (ФР) и гидроксиэтилкрахмала 130/0,4 6% (ГЭК) в терапии артериальной гипотонии у новорожденных» и ретроспективного исследования «Оценка молекулярно-генетических предикторов развития АГ и выявление генетических маркеров для прогнозирования устойчивости к инотропной терапии у новорожденных с АГ», применением стандартного пакета прикладных статистических программ.

Результаты исследования опубликованы в 20 статьях, их них 12 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий и 1 в иностранной печати.

Автором изучены и критически проанализированы достижения и теоретические положения проведенных ранее работ в изучаемой области, что в совокупности с собственными данными позволяет сделать убедительные выводы. Каждый из шести этапов исследования посвящен решению специальных задач, включая разработку протокола терапии артериальной гипотонии и шока, создание компьютерной программы поддержки принятия решения при терапии артериальной гипотензии у новорожденных, оценку молекулярно-генетических предикторов развития артериальной гипотензии и выявление генетических маркеров устойчивости к инотропной терапии.

Представленное исследование имеет **научную новизну**, так как подобное комплексное исследование артериальной гипотонии как патологического состояния у новорожденных различного гестационного возраста при разных клинических состояниях в России проводится впервые. Впервые проведена комплексная оценка рисков развития артериальной гипотензии, и установлены ведущие факторы риска: незрелость механизмов сосудистой ауторегуляции, дефекты антенатальной профилактики респираторного дистресс синдрома; эндотрахеальный наркоз у матери при операции кесарева сечения; гемодинамически значимый ОАП. Проанализированы ассоциации нарушения центральной и региональной гемодинамики у новорожденных с увеличением частоты развития внутрижелудочковых кровоизлияний II-IV степени, перивентрикулярной лейкомаляции и бронхолёгочной дисплазии. Выявлены закономерности экспрессии генов, ассоциирующихся с развитием гипотензии, а также ассоциация резистентности к допамину у новорождённых с артериальной

гипотонией с полиморфизмом генов ADD1:1378G>T, ADRA2A:-1291C>G, SLC6A2: -182 T>C и ACE:287bp Ins>Del, являющихся предикторами риска развития артериальной гипертонии у взрослых. Проанализированы результаты терапии артериальной гипотензии у новорожденных различного гестационного возраста и массы тела. Впервые на основании проспективного рандомизированного исследования доказано, что при терапии артериальной гипотонии у новорождённых с массой ≥ 1000 г гидроксипектинокрахмал способствует значительному (на 49%) в сравнении с физиологическим раствором увеличению сердечного выброса и нормализации перфузии тканей. Установлено, что при шоке вес новорожденного менее 1000 г является критичным для назначения гидроксипектинокрахмала, так как сопровождается увеличением частоты внутрижелудочковых кровоизлияний. Показана эффективность допамина в терапии артериальной гипотонии у новорожденных с экстремально низкой массой тела без признаков гиповолемии и шока

Практическая значимость. Работа вносит существенный вклад в развитие педиатрии и особенно неонатологии. Особая ценность и значимость исследования обусловлена тем, что разработан принципиально новый дифференцированный подход к ведению новорожденных с артериальной гипотензией. Это позволило пересмотреть традиционные подходы к лечению данной группы пациентов, сместив акцент в сторону вазопрессорной поддержки, способствующей снижению частоты формирования тяжелой степени бронхолегочной дисплазии, снижению продолжительности искусственной вентиляции легких и сроков наблюдения детей в условиях отделения интенсивной терапии. Разработана формула для нормирования систолического, диастолического и среднего артериального давления новорожденных различного гестационного возраста на 1, 2 и 3 сутки жизни. Разработан «Протокол терапии артериальной гипотонии и шока» и Компьютерная программа поддержки принятия решения Natalis Nemo для выбора оптимальной тактики при терапии гемодинамических расстройств у новорожденных. Исследование можно рассматривать как исходный базис для мониторинга новорожденных, в том числе в рамках национальных программ.

Диссертация Крючко Дарьи Сергеевны является законченной самостоятельной научной квалификационной работой, в которой решается научная проблема гемодинамических последствий артериальной гипотензии у новорожденных, оценки сравнительной эффективности различных терапевтических тактик на перфузию органов и тканей у новорожденных различного гестационного возраста, что позволило оптимизировать ведения новорожденных с артериальной гипотензией и имеет народохозяйственное

значение. Результаты исследования могут оказать существенное влияние на разработку стратегии наблюдения и ведения новорожденных в России в зависимости от гестационного возраста и факторов риска.

Все вышеизложенное позволяет считать, что диссертационная работа Крючко Дарьи Сергеевны «Артериальная гипотония у новорожденных. Механизмы развития, дифференцированная терапия, прогноз» заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.08. – «педиатрия».

Научный руководитель
 Научно-исследовательского клинического
 Института педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева
 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ,
 Руководитель Детского научно-практического
 Центра нарушений ритма сердца
 д.м.н., профессор
 М.А.Школьников



" 12 " августа 2017 г.

ОСП «Научно-исследовательский
 клинический институт педиатрии имени
 академика Ю.Е. Вельтищева»
 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ
 Адрес организации: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2
 Сетевой адрес (URL) официального сайта
 организации в сети интернет: <http://pedklin.ru>
 Электронная почта: niki@pedklin.ru
 Телефон: +7 (495) 484-02-92