

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



197341, Россия
Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, 2

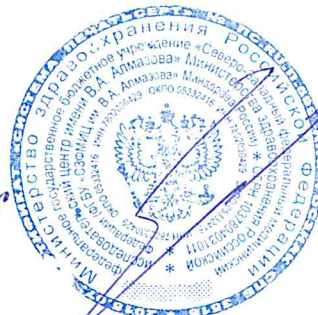
Тел. +7 (812) 702-37-30
Факс +7 (812) 702-37-01
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

16.12.2016

№ 02-06-4676/16

на № _____

от _____



«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ФГБУ «Северо-Западный федеральный
медицинский исследовательский
центр им. В.А.Алмазова»
Минздрава России
академик РАН

Е.В.Шляхто

15 декабря 2016 года

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
о научно-практической значимости диссертационной работы Крючко Дарьи Сергеевны «Артериальная гипотония у новорожденных. Механизмы развития, дифференцированная терапия, прогноз», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 - Педиатрия

Актуальность темы выполненной работы

Научное исследование Д.С.Крючко посвящено решению важной для неонатологии и педиатрии проблемы, касающейся обоснования оптимальных диагностических и терапевтических возможностей в отношении артериальной гипотонии у новорожденных, и профилактике инвалидизирующих осложнений, которые могут быть ассоциированы с данным патологическим состоянием. Одной из стратегических задач отечественного здравоохранения, успешно решаемой в последние годы, является снижение младенческой смертности. При этом представляется крайне важным не только выхаживание новорожденного ребенка, но и максимально возможное сохранение потенциала его здоровья, для чего необходимой является разработка превентивных подходов к ведению больного и, тем самым, снижение риска инвалидности. В последние годы

отмечаются значительные положительные изменения в неонатальной практике, совершенствование технологий выхаживания новорожденных, развитие респираторной, сурфактантной терапии и других технологий.

Является очевидным факт, что наибольшее число осложнений перинатального периода возникает во время нахождения новорожденных в условиях интенсивной терапии, в оказании которой достаточно часто нуждаются недоношенные дети, особенно родившиеся с низкой и экстремально низкой массой тела. Артериальная гипотония является одним из важных патологических состояний, развивающихся в периоде адаптации и оказывающих влияние на развитие целого ряда инвалидизирующих осложнений, таких, как внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, ишемическое поражение почек, некротизирующий энтероколит и других. Понимание этого патологического состояния с точки зрения механизмов развития, референсных значений в различном возрасте гестации, ясности терапевтических вмешательств и прогнозирования коморбидности имеет чрезвычайно важное значение и продолжает оставаться предметом исследовательского интереса.

Таким образом, тема исследования Д.С.Крючко является актуальной и перспективной для разработки новых методов диагностики и терапии артериальной гипотонии, позволяющих снизить летальность и частоту инвалидизации.

Научная новизна исследования

Наиболее существенными с точки зрения научной новизны являются следующие результаты исследования Д.С.Крючко.

Впервые Д.С.Крючко проведен комплексный анализ артериальной гипотонии как патологического состояния, характерного для новорожденных различного гестационного возраста, выявлены предикторы развития артериальной гипотонии у новорожденных, оценено влияние гестационного возраста, веса, ряда аспектов терапии, назначаемой беременной для купирования артериальной гипертензии, оценена частота и критический возраст развития артериальной гипотонии у новорожденных.

На основании данных, полученных в ходе проведенного Д.С.Крючко исследования, выведены уравнения, которые описывают прямую зависимость систолического, диастолического и среднего артериального давления новорожденных различного гестационного возраста в первые 72 часа после рождения, что вносит существенную коррекцию в понимание референсных значений артериального давления в зависимости от срока гестации.

Приоритетом данной работы является проведение рандомизированного исследования, направленного на оценку эффективности и безопасности применения различных объемзамещающих растворов в терапии артериальной гипотонии у новорожденных. На основании уточнения механизмов артериальной гипотонии у

новорожденных на разных сроках гестации доказано, что применение гидроксиэтилкрахмала безопасно у новорожденных с весом 1000 г и более, и приводит к значительному увеличению сердечного выброса и улучшению микроциркуляции в сравнении с применением физиологического раствора. Применение же этого раствора у новорожденных с экстремально низкой массой тела не рекомендовано в связи с высокой частотой осложнений и отсутствием эффекта от терапии, выявленного у детей большего веса.

Диссертантом впервые проведено проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения нетрадиционной методики терапии артериальной гипотонии, когда в качестве стартового препарата используется инотропная поддержка (допамин), без предварительного болюсного введения физиологического раствора. Патогенетически обоснована эффективность и безопасность данной методики терапии артериальной гипотонии, а также доказано ее влияние на снижение частоты инвалидизирующих осложнений, в частности, бронхолегочной дисплазии, а также на уменьшение продолжительности аппаратной респираторной поддержки и время пребывания новорожденного в ОРИТН, что позволяет снизить стоимость лечения, т.е. повышает экономическую эффективность терапии.

Получены приоритетные данные об ассоциации полиморфизмов ряда генов ADD1:1378G>T, ADRA2A:-1291C>G, SLC6A2: -182 T>C и ACE:287bp Ins>Del с относительной резистентностью к терапии допамином у новорожденных детей.

В целом на основании многофакторного анализа исследованы и обоснованы особенности патогенеза артериальной гипотонии в раннем неонатальном периоде, позволяющие рекомендовать дифференцированную терапевтическую тактику, направленную на купирование этого патологического состояния.

Значимость полученных результатов для развития отрасли

Работа Д.С.Крючко имеет высокую значимость для практического здравоохранения.

Разработаны и внедрены в практику показания к началу терапии артериальной гипотонии у новорожденных. Оценена роль использования гидроксиэтилкрахмала в терапии артериальной гипотонии и шока у новорожденных. Разработан алгоритм терапии артериальной гипотонии у новорожденных различного гестационного возраста без признаков шока.

Практическому здравоохранению предложен протокол лечения артериальной гипотонии и шока у новорождённых различного гестационного возраста, который с успехом используется в ряде регионов Российской Федерации.

Разработана и внедрена в практику компьютерная программа поддержки принятия решения при выборе оптимальной терапии гемодинамических расстройств у новорожденных различного

гестационного возраста, которая позволяет быстро и эффективно на основании данных клинического и инструментального обследования выбрать оптимальную тактику терапии артериальной гипотонии в конкретной клинической ситуации.

Использование программы и протокола позволило снизить частоту перивентрикулярной лейкомаляции, в особенности у новорожденных с экстремально низкой массой тела, частоту тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний и бронхолегочной дисплазии.

Достоверность полученных результатов и характеристика работы

Диссертационная работа Д.С.Крючко написана в традиционной форме и построена по общепринятому принципу. Исследование изложено в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», четырех глав собственных исследований, обсуждения практических результатов, выводов, практических рекомендаций, включающих протокол терапии артериальной гипотонии и шока в качестве приложения, списка использованных сокращений и библиографического списка. Работа изложена на 258 страницах печатного текста.

Результаты исследования проиллюстрированы 81 таблицей и 33 рисунками. Список литературы представлен 139 источниками, из которых 6 отечественных и 133 зарубежных.

Во Введении диссертантом четко изложена приоритетность и актуальность изучаемой проблемы, в рамках которой определены и конкретно сформулированы цель и задачи исследования.

В главе «Обзор литературы» автор подробно описывает состояние проблемы на современном этапе, затрагивая вопросы функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы новорожденных, создающих предпосылки для развития артериальной гипотонии, частоты, определения факторов риска, этиологии, клинических проявлений, особенностей диагностики и осложнений артериальной гипотонии. Представлен подробный критический анализ основных подходов к терапии этого состояния.

Автором проведен глубокий в научном и практическом плане анализ исследуемой проблемы. Методы статистической обработки данных современны и соответствуют поставленным задачам исследования. Объем клинического материала достаточный, выборка репрезентативна. В исследование включены 1028 новорожденных различного гестационного возраста и веса при рождении. Из них 146 включены в рандомизированные проспективные исследования, 381 - в ретроспективное исследование, у 275 новорожденных проведено генетическое обследование. Это позволяет судить о достоверности полученных автором результатов.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автором представлены, обсуждены и доказаны основные научные положения,

полученные в результате исследования. Проведен их сравнительных анализ с данными литературы.

В результате проведенного исследования Д.С.Крючко установлено, что ключевым фактором развития артериальной гипотонии у недоношенных новорожденных является незрелость механизмов сосудистой ауторегуляции, наиболее отчетливо проявляющаяся у детей с тяжелой респираторной патологией на фоне аппаратной респираторной поддержки с первых минут жизни. Выявлено, что частота развития артериальной гипотонии у доношенных и недоношенных новорожденных, тяжесть состояния которых требует наблюдения в отделении интенсивной терапии, высока и составляет 45%, при этом показатели артериального давления в первые 72 часа жизни зависят от гестационного возраста и не зависят от массы тела новорожденного. Доказано, что артериальная гипотония у новорожденных, не обусловленная шоком, ассоциирована с такими инвалидизирующими осложнениями, как внутрижелудочковые кровоизлияния II-IV степени, перивентрикулярная лейкомаляция и бронхолёгочная дисплазия. Исследованы гемодинамические механизмы, состоящие в нарушениях как центральной, так и регионарной гемодинамики, сопровождающиеся накоплением в тканях продуктов анаэробного гликолиза и приводящие к вышеназванным осложнениям. Уточнены и сформулированы в виде математических формул рекомендации по оценке референсных значений артериального давления у новорожденных с разным сроком гестации. Обоснованы дифференцированные терапевтические подходы купирования артериальной гипотонии у новорожденных в зависимости от массы тела. Показано, что при массе тела более 1000 грамм обоснована коррекция объема циркулирующей крови препаратами гидроксипроксиэтилкрахмала, в то время, как у более маловесных новорожденных данная тактика ассоциирована с повышением частоты внутрижелудочковых кровоизлияний. При этом в данной группе новорожденных установлена эффективность низкодозовой инотропной терапии. Изучены генетические предикторы резистентности к терапии артериальной гипотонии в отдельных группах новорожденных.

Диссертация оформлена автором в соответствии с требованиями, предъявляемыми к работам для печати. Результаты исследования опубликованы в 20 научных статьях, 12 из которых опубликованы в научных изданиях, входящих в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», и одна в иностранной печати. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, подана заявка на изобретение «Способ прогнозирования устойчивости к инотропной терапии у новорожденных с артериальной гипотонией путем выявления молекулярно-генетических предикторов». Основные результаты исследования были многократно доложены и

обсуждены на национальных и международных конгрессах и конференциях.

Результаты работы внедрены в деятельность практического здравоохранения. Протокол терапии артериальной гипотонии и шока используется в ряде лечебных учреждений страны, а также при проведении аудита качества оказания медицинской помощи новорожденным. Материалы диссертации используются в лекционном материале при обучении врачей, аспирантов и клинических ординаторов, на семинарах и конференциях.

Личный вклад соискателя

Личный вклад Д.С.Крючко состоит в личном и непосредственном участии на всех этапах выполнения работы, включая планирование исследования, разработку дизайна, осуществление обзора и анализа современной литературы по теме диссертации, контроль за выполнением рандомизированных исследований, выполнение самостоятельной оценки ряда гемодинамических показателей, а также проведение медико-статистической обработки информации.

Диссертация изложена стилистически и профессионально грамотно, логически структурирована. Необходимо отметить также большой объем проведенной автором работы по исследуемой теме.

Автореферат диссертации полностью отражает суть и содержание диссертации, а также основные научные выводы.

Представленные научные положения соответствуют отрасли «Медицинские науки», специальности «14.01.08 - Педиатрия».

Рекомендации по использованию результатов и выводов исследования

Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении, в программах подготовки врачей педиатров, неонатологов на этапах преддипломного и постдипломного образования.

Полученные в результате исследования данные целесообразно продолжить внедрять в практику работы отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Крючко Дарьи Сергеевны «Артериальная гипотония у новорожденных. Механизмы развития, дифференцированная терапия, прогноз», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать, как решение научной проблемы, имеющей важное значение для


совершенствования диагностики и терапии новорожденных, практическое внедрение которой внесет существенный вклад в снижение младенческой смертности и снижение частоты развития инвалидизирующих осложнений.

По актуальности, новизне, практической и научной значимости диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Крючко Дарья Сергеевна заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 - Педиатрия.

Отзыв на диссертацию Д.С.Крючко обсужден и одобрен на заседании кафедры детских болезней Института медицинского образования ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 14.12.2016 г. (Протокол №4).

Заведующая кафедрой детских болезней,
ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр им. В.А.Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук  Никитина И.Л.

Подпись доктора медицинских наук Никитиной Ирины Леоровны заверяю.

Ученый секретарь
ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В.А.Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор  Недошивин А.О.

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский
центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Тел.: 8(812)7023700

E-mail: fmrc@almazovcentre.ru

<http://www.almazovcentre.ru>