

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующей кафедрой госпитальной педиатрии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Ахмадеевой Эльзы Набиахметовны по диссертации Тупиковой Светланы Александровны на тему: «Постнатальная дисадаптация глубоконедоношенных детей, как фактор риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний при рождении в условиях Перинатального центра», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность выполненного исследования. Проблема профилактики, диагностики и лечения внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у глубоконедоношенных детей, снижение тяжести данной патологии остается важной медико-социальной задачей современного здравоохранения (А.Г. Антонов, 2005; Н.Н. Заваденко, 2007; М.И. Медведев с соавт., 2009; Е.Н. Байбарина, 2006, 2011; О.В. Халецкая, 2010 и др.). Перинатальные поражения ЦНС по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре инвалидизирующей патологии у детей, особенно у младенцев, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Частота ВЖК у недоношенных не имеет тенденции к снижению, хотя выживаемость этого контингента детей существенно увеличилась. В связи с современными возможностями выхаживания детей все более низких сроков гестации ВЖК реализуются у значительной части глубоконедоношенных детей, при этом легкие формы кровоизлияний нередко трансформируются в более тяжелые. У выживших младенцев в половине случаев они становятся причиной психоневрологических нарушений и занимают первое место среди причин детской инвалидности.

В течение многих лет исследования отечественных и зарубежных специалистов направлены на изучение причин и механизмов развития ВЖК у новорожденных. В последние годы патогенез этих состояний рассматривался с позиций представительства герминального матрикса в периваскулярной области.

ЛИСТОВ	Вх. № 564
	"6" февраля 2015 г.
"Самарский государственный медицинский университет" Министерство здравоохранения Российской Федерации	

Это в свою очередь диктует необходимость изучить и оценить роль тромбоцитарного звена гемостаза в развитии ВЖК и роль плазменного фибронектина как маркера поражения сосудов эндотелия, в частности на уровне капилляров герминального матрикса. Поиск методов профилактики и ранней диагностики развития ВЖК представляет большой научный и практический интерес. В этой связи данное исследование, посвященное снижению частоты развития ВЖК у недоношенных детей с учетом перинатальных факторов риска, состояния церебрального кровотока, уровня плазменного фибронектина, агрегационной активности тромбоцитов в периферической крови, вариантов постнатальной дисадаптации, является весьма актуальным и своевременным.

Полученные результаты, их научная новизна. В диссертационной работе представлена детальная клинико-функциональная и лабораторная характеристика глубоконедоношенных детей в раннем неонатальном периоде. Сравнивая две группы недоношенных, развивших ВЖК и без ВЖК, автору удалось дать морфологическое обоснование патологического процесса, укладывающегося в два клинико-морфологических варианта - адаптации и дисадаптации.

Установлено, что комплекс синдромов ранней постнатальной дисадаптации в первые 3-5 суток жизни у глубоконедоношенных детей протекает в сочетании с наличием респираторного дистресс-синдрома и церебральной ишемии, на фоне которых развиваются ВЖК I степени. Показано, что частота церебральной ишемии, которую можно выявить методом нейросонографии и доплерографического скрининга в 1 и 3 сутки жизни, зависит от срока гестации. В развитии ВЖК I степени в зоне герминального матрикса установлена значимость замедления скорости кровотока по мозговым артериям и оттока крови по вене Галена.

Автором установлено, что степень дезорганизации адаптационных процессов, приводящих к развитию ВЖК в раннем неонатальном периоде, зависит от способности новорожденного адаптироваться к внеутробным условиям существования. Показано, что клинико-метаболический синдромокомплекс ранней

постнатальной дисадаптации глубоконедоношенных детей обусловлен участием снижения уровня плазменного фибронектина в сочетании с очень низкой агрегационной активностью тромбоцитов периферической крови, которые должны учитываться при выборе длительности гемостатической терапии. Автором впервые обоснована патогенетическая роль отклонений уровня плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов крови в развитии ВЖК. Впервые у недоношенных детей в первые три дня жизни определены референсные значения показателей фибронектина в плазме крови.

Автором разработана программа для ЭВМ "Программа прогнозирования риска внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных детей", позволяющая по клинико-anamnestическим данным младенца получить два алгоритма лечебно-профилактических мероприятий.

Практическая значимость работы. Результаты проведенного исследования имеют важное теоретическое и практическое значение, так как на их основе предложен комплекс мероприятий по прогнозированию и ранней диагностике ВЖК у глубоконедоношенных недоношенных детей. Выявленные две гемодинамические ситуации в зоне герминального матрикса позволяют по характеру кровотока корректировать состав и длительность курса инотропной поддержки и с большой вероятностью предупредить повторное развитие ВЖК.

Впервые у недоношенных детей в 1-е и 3-и сутки жизни определены и предложены для использования в практическом здравоохранении референсные значения показателей фибронектина в плазме крови.

Детальное изучение анамнеза беременных по разработанной автором формализованной карте, состоящей из 106 позиций, позволило выявить региональные особенности в соматическом и репродуктивном здоровье женщин Самарской области и рекомендовать индивидуальную программу профилактики преждевременных родов и развития ВЖК.

Созданная программа для ЭВМ «Программа прогнозирования риска внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных детей» (свидетельство

о государственной регистрации программы для ЭВМ №2014662928 от 11.12.2014) позволяет определить тактику их медицинского обеспечения с учетом церебральной гемодинамики и уровня плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов. Данная программа рекомендована для использования в учреждениях, оказывающих трехуровневую помощь новорожденным и недоношенным детям.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, заключений. Достоверность исследования обеспечена достаточным числом наблюдений. Результаты исследования были получены на сертифицированном оборудовании. Идея работы основана на анализе практики, обобщении передового опыта с введением новых методов диагностики. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязью выводов и поставленных задач.

В исследование было включено 90 недоношенных детей 22-34 недель гестации с сочетанной перинатальной патологией, поделенных на две группы в зависимости от развившегося или отсутствующего ВЖК.

Статистическая обработка результатов исследования произведена с использованием высокоинформативных методов статистики, применяемых в медицине, а именно использование методов параметрического и непараметрического анализа. Всё это свидетельствует о достоверности полученных результатов исследования и позволило решить поставленные задачи, аргументировать научные положения, выводы и практические рекомендации.

Научная обоснованность результатов диссертационного исследования С.А. Тупиковой обеспечивается изучением специальной отечественной и зарубежной литературы, касающейся вопросов анатомо-физиологических особенностей недоношенных новорожденных, современных представлений о ВЖК в неонатальном периоде, диагностики данного состояния общепринятыми методами исследования и современными специальными методами диагностики. Приве-

денные данные литературы подтверждают актуальность и важность рассматриваемой проблемы, неоднозначность интерпретации многих положений и необходимость выполнения дальнейших исследований. Всё это свидетельствует о достоверности полученных результатов исследования и позволило решить поставленные задачи, аргументировать научные положения, выводы и практические рекомендации.

Оценка содержания работы. Диссертация построена по традиционному принципу, состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, главы собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 352 наименования работ, в том числе 226 отечественных и 126 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 23 рисунками. Таблицы и рисунки наглядны и информативны. Приведен один клинический пример. Диссертация изложена на 154 страницах текста, без учета списка литературы.

Во введении представлено обоснование актуальности выбранной темы исследования. Четко сформулированы цель, задачи, научная новизна и научно-практическая значимость работы. Подчеркивается, что в последние годы особое внимание уделено особенностям выхаживания глубоконедоношенных детей.

Первая глава работы (п.1.1-1.3) является обзором научной литературы. Даны современные представления о медико-социальной значимости качественного выхаживания детей, родившихся недоношенными, что представляет собою новую ветвь клинической неонатологии - прематурологию. Рассмотрены возможные отклонения нейроонтогенеза плода при беременности, завершившейся преждевременными родами. Подробно изложена возможная роль незрелого мозга в процессе ранней неонатальной дисадаптации глубоконедоношенных детей. Особое внимание уделено проблеме развития и диагностики внутрижелудочковых кровоизлияний. Автором подробно рассмотрены современные представле-

ния об этиологии, патогенезе, способах предупреждения данной патологии у недоношенных детей (особенно у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении). На основании подробного обзора литературы по проблеме диссертантом сделан вывод о том, что в настоящее время недостаточно освещена роль плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов в сочетании с показателями церебральной гемодинамики в развитии ВЖК I ст у недоношенных детей в 1-е и 3-и сутки жизни (особенно у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении). Изучение этих показателей у недоношенных детей имеет определенное значение как для возрастной физиологии, так и для диагностики и особенно предупреждения повторного развития ВЖК I степени в раннем неонатальном периоде. В то же время, у глубоконедоношенных детей высок риск развития более тяжелых и прогностически неблагоприятных форм ВЖК – II и III степени. Эта патология диссертантом не изучалась, возможно, это предмет дальнейших исследований автора.

Обзор литературы охватывает достаточное число источников (как отечественных, так и иностранных авторов), содержит современную информацию о проблеме, читается с большим интересом.

В главе "Материалы и методы исследования" (п.2.1 – 2.2) автором приведен дизайн исследования, описаны этапы работы и общая характеристика групп наблюдения. Четко сформулированы критерии включения детей в две группы. Первая группа наблюдения (47 детей) является основной – это дети, развившие ВЖК I степени, вторая группа (43 ребенка) без признаков ВЖК - группой сравнения. В пределах каждой группы проведено подразделение на 3 подгруппы по массе тела, так как дети по своему физическому развитию соответствовали срокам гестации.

Под личным наблюдением диссертанта находилось 90 недоношенных детей от 22 до 34 недель гестации в динамике раннего неонатального периода. Следует отметить уникальность подгруппы детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. Все наблюдаемые дети нуждались в оказании

первичной реанимационной помощи и продолжении интенсивной терапии в условиях специализированного отделения. От родителей исследуемых младенцев было получено письменное "информированное согласие" на обследование и лечение с применением неинвазивных и инвазивных методик (учтенных в стандартах и протоколах РАСПМ).

В соответствии с поставленными задачами все недоношенные были обследованы с применением стандартных клиничко-лабораторных и инструментальных методов. Из специальных методов проводилось НСГ и ДГ сосудов головного мозга в 1-е и 3-и сутки жизни, определение уровня плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов с АДФ и коллагеном крови в эти же сроки. У большинства детей проанализированы данные гистоморфологического исследования последов. У всех детей проведен подробный клиничко-анамнестический перинатальный аудит по специально разработанной карте. Все данные статистически обработаны.

В третьей, основной, главе диссертации представлены результаты собственных исследований автора (п. 3.1.-3.2.5). Подробно проанализированы результаты комплексного клиничко - метаболического и лабораторно - функционального обследования недоношенных детей. Глубоко изучен анамнез женщин, родивших глубоконедоношенных детей в сопоставлении с детьми, рожденными с массой тела более 1500,0 г. Эти данные проанализированы во взаимосвязи с факторами риска из перинатального анамнеза и клиничским состоянием обследованных детей в разных гестационных группах.

Известно, что единственным необходимым условием для ВЖК недоношенных является нарушение системы гемостаза, в первую очередь - это тромбоцитопатии. Известно также, что многие лекарственные средства ингибируют функции тромбоцитов, особенно если совпадают их пиковые концентрации. В этой связи было бы ценным в данном исследовании изучить и оценить значимость назначенных пациентам медикаментов, большинство из которых влияют на гемостаз.

Проведенное доплерографическое исследование сосудов головного мозга позволило автору выявить как гестационные особенности мозговой гемодинамики (у детей II группы разных гестационных подгрупп), так и особенности, опосредующие развитие ВЖК (у детей I группы).

На основании данных исследования церебральной гемодинамики в 1-е и 3-и сутки жизни автор выявила особенности мозгового кровотока в бассейне передней, средней и задней мозговых артерий и вене Галена, которые являются индикаторами кровотока в перивентрикулярной области. Основываясь на различиях этих показателей у детей I и II групп, диссертант впервые выявил две гемодинамические ситуации, одна из которых опосредует развитие ВЖК. Это может объективизировать подход к схеме инотропной поддержки.

В таком же аспекте проведен анализ показателей плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов. На основании проведенного комплексного исследования автору удалось получить новые данные (по изучаемым показателям), характеризующие наличие компенсаторных возможностей у детей II группы, что "уберегло" их от развития ВЖК, несмотря на наличие респираторного дистресс синдрома и церебральной ишемии.

Основываясь на выраженных отклонениях перечисленных показателей у детей основной группы, (в отличие от таковых у детей II группы), автору удалось выявить их патогенетическую роль в генезе ВЖК. Среди них - замедление скорости кровотока в бассейне ПМА, СМА, ЗМА и особенно по вене Галена, статистически значимое снижение уровня плазменного фибронектина в сочетании со снижением агрегационной активности тромбоцитов крови.

При описании гистоморфологических особенностей плаценты у детей двух групп наблюдения выявлены как сходные, так и отличительные признаки, некоторые из них могут быть предикторами развития ВЖК в 1-е сутки жизни. Следует отметить большую иллюстративность гистоморфологических срезов

головного мозга, прицельно проведенных на уровне ПВО (у умершего ребенка в возрасте 6 суток от сочетанной патологии - RDS и церебральной ишемии). На гистоморфологических срезах четко проиллюстрированы этапы формирования ВЖК - сладжирование форменных элементов в расширенном капилляре герминального матрикса в субэпендимальной зоне; развитие периваскулярного отека с эритродиапедезом; обширное ВЖК I степени с сохраненной эпендимой желудочка мозга.

Используя комплекс показателей мозгового кровотока, уровня плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов периферической крови у детей I и II групп, автором была составлена графическая модель развития ВЖК I степени у наблюдаемых детей.

Глава IV посвящена результатам разработки оценочно-прогностических таблиц факторов риска развития ВЖК у недоношенных в раннем неонатальном периоде, состоящих из пяти блоков. Они позволяют врачу относительно рано прогнозировать развитие ВЖК, на очень ранних сроках начать профилактические мероприятия по предупреждению развития данной патологии.

Суммирование этих количественно оцененных факторов риска позволило обосновать и создать "Программу прогнозирования риска внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных детей" для ЭВМ, в которой определены два направления в тактике ведения недоношенных детей. Первое направление - программа корректной поддерживающей терапии, второе направление - программа индивидуальной профилактики развития ВЖК с недопущением его повторного развития, основанная на выявленных двух гемодинамических ситуациях с дифференцированным подходом к схеме терапии вазопрессорными препаратами.

Автором установлено, что наиболее информативным тестом для включения в комплексное исследование развития ВЖК I степени в раннем неонатальном периоде является определение состояния церебрального кровотока в соче-

тании с плазменным фибронектином и агрегационной активностью тромбоцитов. Оценочно-прогностическая таблица, безусловно, имеет большое прикладное значение для практического здравоохранения.

В **заключении** диссертант приводит краткий анализ литературных данных с обоснованием новой трактовки патогенеза и гестационных особенностей развития ВЖК I степени у глубоко недоношенных детей. Прицельное изучение церебральной гемодинамики в комплексе с уровнем плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов позволило углубить представление о патогенезе ВЖК, его роли в синдромокомплексе ранней постнатальной дисадаптации, и выработать программу профилактики и наблюдения за детьми с ВЖК в раннем неонатальном периоде. Также в заключительной части помимо основных результатов работы приводятся **выводы**, вытекающие из цели исследования и соответствующие поставленным задачам, **практические рекомендации** и **список литературы**, включающий 352 источника, в том числе 226 отечественных и 126 зарубежных авторов.

По теме диссертации опубликовано 32 печатные работы, из них 6 - в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России. Получено одно свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014662928 (зарегистрировано в Федеральной службе по интеллектуальной собственности от 11.12.2014); одно удостоверение на рационализаторское предложение № 228 (зарегистрировано в ГБОУ ВПО "СамГМУ" МЗ РФ от 12.12.2012г).

Результаты исследования используются при чтении лекций и проведении семинарских занятий со студентами кафедры детских болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, а так же в практической деятельности неонатологических отделений ГБУЗ «СОКБ им. М.И. Калинина».

Полученные автором результаты можно использовать в лечебных учреждениях, оказывающих трех - уровневую помощь новорожденным и недоношенным детям (Перинатальные центры II и III уровней), а также при реализации образовательных программ на профильных кафедрах медицинских ВУЗов.

Принципиальных замечаний к дизайну исследования, содержанию и оформлению работы не имею, в то же время в качестве дискуссии считаю необходимым задать диссертанту следующие вопросы:

1. Каково Ваше личное мнение - существуют ли группы условно здоровых глубоконедоношенных детей? Надо ли проводить им раннее нейротропное или вазоактивное лечение? Какие отклонения изучаемых Вами показателей Вы относите к компенсаторным?

2. Наблюдали ли Вы изучаемых Вами в периоде новорожденности младенцев в катамнезе до 1 года или более? Какие были исходы? Сколько детей имели ограничения возможностей (инвалидность)?

В целом работа выполнена на современном научном и методическом уровне. Диссертационная работа является актуальной, содержит обоснованные научные положения, выводы и рекомендации, отвечающие критериям достоверности и новизны. Объем работы, выполненный диссертантом, соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Результаты исследований были доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях и конгрессах. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает её основные результаты.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Тупиковой Светланы Александровны на тему: «Постнатальная дисадаптация глубоконедоношенных детей, как фактор риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний при рождении в условиях Перинатального центра», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи современной педиатрии - прогнозирование и ран-

ная диагностика внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных детей с использованием предложенных автором данных нейросонографии и доплерографии сосудов головного мозга в сочетании с уровнем плазменного фибронектина и агрегационной активности тромбоцитов периферической крови.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Тупиковой Светланы Александровны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор С.А. Тупикова заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент

заведующая кафедрой госпитальной педиатрии
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального
образования «Башкирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Ахмадеева Эльза Набиахметовна

Дата 03.02.2015г.

Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России
тел. (347) 272-41-73
e-mail: rectorat@bashgmu.ru

С уважением,
09.02.2015г. *Тупикова*