

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**доктора медичних наук, професора кафедри анестезіології,
інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету
післядипломної освіти Дніпровського державного медичного
університету**

Снісаря Володимира Івановича

на дисертаційну роботу Клевачіної Олени Юріївни

**«Оптимізація респіраторної підтримки у доношених новонароджених
з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією», представлену до захисту у
спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.033 Запорізького державного
медичного університету, що утворена наказом МОН України від
03.09.2021р.**

**№ 965 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття
ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 222 «Медицина»**

Актуальність

Найважливішою причиною розвитку неврологічних порушень у новонароджених є гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку, обумовлене недостатністю транспорту кисню в анте- і інтранатальному періоді. Час виникнення, тривалість та вираженість гіпоксії впливають на подальше формування перинатальної енцефалопатії. Істотним є той факт, що патологічні процеси в головному мозку після перенесеної асфіксії не закінчуються, і на тканини мозку продовжують впливати вторинні фактори. Тому в інтенсивній терапії новонароджених провідне місце займає підтримка відповідності доставки кисню та енергетичних субстратів метаболічних потреб головного мозку. Головною метою корекції центральної гемодинаміки є профілактика і лікування вторинних порушень церебральної перфузії.

Штучна вентиляція легень (ШВЛ) є найбільш ефективним методом забезпечення оксигенації крові. Однак в ряді досліджень наводяться дані про негативний вплив «жорстких» параметрів вентиляції на серцевий викид і відповідно мозковий кровотік. Отже, доцільним було визначення таких

параметрів і режимів вентиляції, при яких церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) у новонароджених з важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатією (ГІЕ) підтримувалося в межах, що попереджають або зменшують вторинні пошкодження головного мозку. У літературі наведено недостатню кількість робіт, присвячених цереброваскулярним ефектам ШВЛ у доношених новонароджених з проявами гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

В останні роки у світовій практиці широке поширення набула неінвазивна респіраторна підтримка, яку в більшості випадків починають безпосередньо в пологовому залі у недоношених новонароджених. Однак застосування даного варіанту респіраторної терапії у доношених немовлят, особливо при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії істотно обмежена. Це може бути пов'язано як з тяжкістю стану дітей, так і з відсутністю чітких критеріїв для вибору того чи іншого методу респіраторної підтримки.

В даний час вже абсолютно чітко доведено, що неінвазивна вентиляція – це оптимальний спосіб стартової респіраторної підтримки у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом, завдяки якій можна забезпечити не тільки достатню вентиляцію і оксигенацію, але і уникнути інтубації трахеї з подальшою інвазивною вентиляцією легень. Але на сьогоднішній день не існує досліджень, що вивчали різні параметри неінвазивної ШВЛ, які б виявилися найбільш ефективними у доношених новонароджених з ГІЕ, а також не існує досліджень, що порівнюють ефективність неінвазивних технологій респіраторної підтримки традиційними режимами ШВЛ.

Тому доцільним було одночасна оцінка стану центральної і церебральної гемодинаміки, маркерів запалення та ураження головного мозку у доношених новонароджених на тлі важкої ГІЕ, проведення пролонгованої традиційної респіраторної підтримки в режимі P – SIMV через інтубаційну трубку та неінвазивної назальної вентиляції легень з переміжним позитивним тиском

(NIPPV) виявлення між ними кореляційної зв'язку. Ця дисертаційна робота і розглядає перспективи респіраторної стратегії під час лікування новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію-ішемію. Тому на підставі вище сказаного слід зазначити, що робота Клевакіної О.Ю. є дуже актуальною і сучасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами
Дисертаційна робота, науковий керівник якої Анікін Іван Олександрович, кандидат медичних наук, доцент, є фрагментом планової науково – дослідної роботи кафедри дитячої хірургії та анестезіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України «Оптимізація діагностики та інтенсивної терапії поліетиологічних уражень головного мозку, шлунково-кишкового тракту та нирок у новонароджених та дітей старшого віку» (№ державної реєстрації О118U007142, термін виконання 2018-2023 рр.), співвиконавцем якої є дисертант.

Наукова новизна роботи

У своєму переліку наукової новизни роботи Клевакіної О.Ю. відмітила тільки ті основні досягнення її роботи, які більше мали прикладну спрямованість, а саме до неінвазивної вентиляції легень. Це обґрунтоване використання ранньої неінвазивної вентиляції легень у доношених новонароджених з помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, що є новітнім в практиці інтенсивної терапії та її вплив на стан центральної та мозкової гемодинаміки. Автор також вдосконалив підхід до вибору респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією різного ступеню тяжкості та показав переваги та ефективність запропонованої методики, яка вірогідно впливає на зниження загальної кількості ускладнень, асоційованих з ШВЛ, що в свою чергу скорочує перебування дітей на лікарняних ліжках.

Однак це тільки та частина наукових досягнень дисертації, яка відразу відзначається при ознайомленні з даною роботою. Є маса цікавих фактів та даних, які не відображені в цьому розділі. А саме те, що не виявлено негативного впливу неінвазивної назальної вентиляції легень з переміжним позитивним тиском (NIPPV) на системну гемодинаміку та церебральну перфузію у доношених новонароджених з помірною та важкою ГІЕ можна стверджувати, що неінвазивна ШВЛ в режимі NIPPV може бути використана у цієї категорії новонароджених, як вторинна респіраторна підтримка після ранньої екстубації трахеї внаслідок меншої "інвазивності".

До того ж, автором було показано, що ізольоване визначення вмісту ІІ – 6 у сироватці крові доношених новонароджених з помірною та важкою ГІЕ як маркера розвитку інфекційно – запальних ускладнень є малоінформативним. А рівень ЛДГ у сироватці крові на відмінну від рівня NSE, відображає рівень тяжкості ГІЕ та може бути використаний для оцінки ступеня ураження ЦНС

Практичне значення роботи

Можна погодитися з дисертанткою, що результати її роботи суттєво розширюють сучасні уявлення про перебіг ГІЕ у доношених новонароджених, які потребують пролонгованої ШВЛ. Доведена доцільність використання вимірювання показників центральної та периферичної гемодинаміки в комплексі обстеження малюків з гіпоксичним ураженням ЦНС.

Запропонована методика дозволила покращити результати лікування новонароджених з ГІЕ, зменшивши терміни лікування немовлят у стаціонарі. А отримані дані лягли в основу розробки оптимальної тактики та визначення способу респіраторної підтримки у новонароджених які перенесли перинатальну асфіксію, з подальшим розвитком гіпоксично-ішемічної енцефалопатії різного ступеня.

Авторка визначила, що застосування неінвазивної вентиляції легень у новонароджених з гіпоксично – ішемічним ураженням ЦНС, є безпечною

методикою яка дозволяє зменшити час перебування малюків у відділенні інтенсивної терапії, та знизити ризики ускладнень, які зазвичай супроводжують штучну вентиляцію легень через інтубаційну трубку.

Тому новонародженим з важкою та помірною ГПЕ доцільно проведення ранньої екстубації трахеї та застосування назальної неінвазивної вентиляції легень в режимі NIPPV.

Ступінь обґрунтованості наукових положень дисертації та їх достовірність висновків

Виходячи з мети та завдань роботи, дисертантом проведено обстеження та лікування 60 доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, що знаходились у відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Всі діти народжені в терміні від 38 до 42 тижнів гестації. Всі хворі, які були залучені у дослідження, були рандомізовані на 2 групи за допомогою таблиці випадкових чисел, яку згенеровано в програмі Statistica.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали, використовуючи пакети прикладних комп'ютерних програм Statistica 13.0, TIBCO Software Inc. (№ ліцензії JPZ804I382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (№ ліцензії 00331 – 10000 – 00001 – AA404). В залежності від виду розподілу даних та типу ознак, які досліджувались, проводили вибір методів статистичного аналізу (параметричні та непараметричні). Аналіз показників, які відповідали закону нормального розподілення проводився з використанням критерія Шапіро – Уїлка (W). У тексті і таблицях дані наведені як $M \pm SD$ (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення) у разі нормального розподілу ознаки, $Me (Q25; Q75)$ (медіана вибірки із зазначенням та нижнього (25 %) та верхнього (75 %) квантилів) – при розподілі, що відрізнявся від нормального. Для оцінки вірогідності різниці абсолютних значень середніх величин використовували непараметричні методи статистичного аналізу: критерій Манна – Вітні (U) для непов'язаних груп і критерій знаків Вілкоксона (T) для

пов'язаних груп. Оцінювання відносного ризику (RR) із визначенням 95 % довірчого інтервалу (ДІ) здійснили за допомогою таблиць спряження та за відомими формулами. Рівень $p < 0,05$ визначили як вірогідний у всіх тестах.

Основним методом діагностики в даній роботі були доплерографічні дослідження серця, системної та мозкової гемодинаміки у доношених новонароджених з проявами ГІЕ, а також оцінка параметрів респіраторної підтримки. Результати оцінювались в сукупності з даними клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Слід зазначити, що статистична обробка матеріалу дозволила автору не тільки оцінити достовірність середніх значень отриманих показників, а за допомогою кореляційно-регресійного аналізу виявити найбільш значимі параметри в оцінці виявлених ускладнень та ефективності проведеного лікування у новонароджених дітей. Немає сумніву в достовірності отриманих даних, а зроблені висновки роботи логічно впливають з результатів дослідження.

Обговорення отриманих результатів

Лікування респіраторних захворювань у немовлят, які страждають асфіксією, є складним завданням, оскільки як гіпоксично-ішемічний інсульт, так і гіпотермія впливають на дихальні функції. Багато немовлят залишаються інтубованими і вентильованими протягом усього періоду лікування, хоча відносно високий відсоток немовлят, які зазнали асфіксії, мають сильну респіраторну активність для компенсації метаболічного ацидозу.

Штучна вентиляція легень є однією із найважливішою ланкою в терапії ГІЕ, як найбільш ефективний метод забезпечення оксигенації крові. Однак у ряді досліджень приводяться дані про негативний вплив «жорстких» параметрів вентиляції на серцевий викид і, відповідно, мозковий кровоток. Тому і існує потреба в порівнянні проведення пролонгованої респіраторної підтримки методом традиційної ШВЛ та неінвазивної, у режимі назальної вентиляції з переміжним позитивним тиском (NIPPV) з одночасною оцінкою стану

центральної гемодинаміки та мозкового кровотоку у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.

Згідно критеріїв включення всі новонароджені діти, як основної групи так і групи порівняння, потребували інвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ) в режимі синхронізованої переміжної примусової вентиляції з контролем по тиску, необхідність в якій була обумовлена важкими дихальними розладами центрального генезу після перенесеної перинатальної гіпоксії-ішемії.

Респіраторна підтримка, яка застосовувалась в перші 72 години, забезпечувала задовільні показники сатурації капілярної крові, які протягом всього періоду дослідження зберігалися в межах норми. До того ж, авторка в Розділі 3 «Аналіз клінічних ознаках та діагностика гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених» ретельно проаналізувала, як клінічні ознаки ГІЕ малюків, що були під наглядом, їх респіраторний статус, так і стан центральної та мозкової гемодинаміки і функціональний стан ЦНС, показав порівнянність обстежуваних груп.

Особливо цікавим є четвертий розділ роботи, у якому розглядається «Застосування неінвазивної штучної вентиляції легень у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС». Дані всіх підрозділів цього розділу свідчать про те, що при проведенні неінвазивної ШВЛ в режимі NIPPV, були використані параметри, які відповідали параметрам стандартної ендотрахеальної вентиляції. Досягнення та підтримка адекватного насичення крові киснем (SpO₂) у хворих, які знаходились на NIPPV, забезпечувалася без використання більш високих параметрів респіраторної підтримки. Не було виявлено і негативного впливу неінвазивної назальної вентиляції легень з переміжним позитивним тиском (NIPPV) на системну гемодинаміку та церебральну перфузію у доношених новонароджених з помірною та важкою ГІЕ. І авторка в заключенні четвертого розділу робить висновок, що неінвазивна ШВЛ в режимі NIPPV може бути використана у цієї

категорії новонароджених, як вторинна респіраторна підтримка після ранньої екстубації трахеї внаслідок меншої "інвазивності".

Слід зупинитися і на п'ятому розділі дисертації «Аналіз протизапальних маркерів у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією на тлі використання різних стратегій вентиляції легень». Ми знаємо, що на тлі застосування апаратної ШВЛ існують ризики розвитку вентилятор – асоційованих пневмоній, які займають особливе місце серед інфекційно – запальних захворювань у новонароджених дітей та можуть призводити до розвитку системної запальної відповіді. Це, в свою чергу, призводить до збільшення тривалості перебування хворих у відділеннях інтенсивної терапії та у стаціонарі в цілому. У своєму дослідженні Клевачкіна О.Ю. показала що ізольоване визначення вмісту ІЛ – 6 у сироватці крові дозволяє у новонароджених з помірною та важкою ГІЕ, як маркера розвитку інфекційно – запальних ускладнень, є малоінформативним. Вміст ІЛ – 6 у сироватці новонароджених основної групи як на першу добу життя так і на десяту залишалась в межах зазначених норм і не змінювався в залежності від застосованого виду респіраторної підтримки. Щодо концентрація ІЛ – 8 у новонароджених з ГІЕ різко підвищена як на першу добу життя, так і через десять діб від народження. А ІЛ-8 є важливим медіатором запального процесу в легенях, потенційним маркером бактеріальної пневмонії.

Цікавим є той і факт, що вид респіраторної підтримки не впливав на ступінь ураження ЦНС, про що свідчить відсутність різниці між досліджуваними групами на 10 добу постнатального життя рівнів концентрації ЛДГ та NSE.

В шостому розділі дисертації «Аналіз ефективності та безпеки застосування ранньої екстубації з наступною неінвазійною вентиляцією легень у доношених новонароджених з важкою та помірною гіпоксично-ішемічною енцефалопатією» авторка показала, що раннє застосування неінвазійної ШВЛ в

гострому періоді ГІЕ вірогідно впливає на зниження загальної кількості ускладнень асоційованих з пролонгованою ендотрахеальною ШВЛ, що в свою чергу скорочувало перебування дітей на ШВЛ, відповідно достовірно скорочується термін госпіталізації немовлят та їх батьків в цілому. Виявилась нерівнозначною і кількість інфільтративних змін на рентгенограмах грудної клітини немовлят обох груп. Загальний рівень ускладнень на п'яту добу в основній групі становив 20 %, у групі порівняння – 47%.

Заключний розділ дисертації добре узагальнює отримані дані і створює основу для формулювання висновків і практичних рекомендацій

Оцінка змісту та оформлення дисертації. Повнота викладання в публікаціях

Дисертаційна робота викладена на 170 сторінках друкованого тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 19 таблицями, 6 рисунками. Список використаних джерел містить 189 джерел: 169 кирилицею, 20 - латиницею.

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць: 3 статті у наукових фахових виданнях України, 1 стаття, опублікована у виданні, що включене до наукометричних баз Scopus та WebofScience, 4 тез в матеріалах міжнародних та Всеукраїнських з'їздів та науково – практичних конференцій. Отримано 1 патенти України на корисну модель.

Зауваження по дисертаційній роботі

У будь-якій роботі можна знайти недоліки і зауваження, вони є і в дисертації Клевакіної О.Ю., але вони не зменшують її цінність. На мій погляд, було б більше зупинитися на режимах респіраторної підтримки, як при механічній, так и при неінвазивної вентиляції легень. А в практичних рекомендаціях надати алгоритм переходу з одного способу вентиляції на інший.

До того ж, скласти алгоритм дії лікаря при респіраторній підтримці новонародженого з ГІЕ.

В цілому, робота корисна і потрібна, як з наукової точки зору, так і з позиції практики неонатальної інтенсивної терапії. Таку об'ємну працю не можна зробити без яких-небудь питань і, чим їх більше, тим вона цікавіша та цікавіша відбувається дискусія.

Але під час проведеного аналізу роботи виникли ряд запитань:

1. Який відсоток дітей мали підозру на внутрішньоутробну інфекцію і як у них змінювався рівень інтерлейкінів, що вивчалися?
2. Які були свідчення для екстубації новонароджених і переведення їх на неінвазивну вентиляцію легень?
3. Які параметри назальної вентиляції встановлювалися і були вони однакові для всіх чи були особливості?
4. Проводилась гіпотермія відразу після народження дітей і, як вона впливала на механічну вентиляцію легень у обстежуваних новонароджених з ГІЕ?
5. Чи не затримувала гіпотермія, що проводилася у новонароджених на їх екстубацію і на початок неінвазивної вентиляції?

Висновки

Дисертаційна робота Клевакіної Олени Юріївни на тему «Оптимізація респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією», яка виконана у Запорізькому державному медичному університеті, науковий керівник кандидат мед. наук, доцент Анікін І.О. є завершеною працею, в якій здобуто нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують важливу наукову та практичну проблему сучасної неонатальної інтенсивної терапії, а саме покращення результатів інтенсивної терапії доношених новонароджених з гіпоксично - ішемічною енцефалопатією шляхом удосконалення способу респіраторної підтримки. За своєю

актуальністю, науковою новизною, практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю основних положень та висновків дисертація Клевакіної Олени Юріївни на тему «Оптимізація респіраторної підтримки у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією» відповідає вимогам, передбаченим п.п.10, 11 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами від 21.10.2020 року № 979 та від 09.06.2021 року № 608), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Професор кафедри анестезіології,
інтенсивної терапії та медицини
невідкладних станів факультету
післядипломної освіти
Дніпровського державного медичного
університету, доктор медичних наук,
професор

