

## Рецензия

### На диссертационную работу Алтынбаевой Гульмиры Бекназаровны по теме «Прогностическое значение инфекционного фактора в оценке заболеваемости маловесных детей» по специальности 6D110100 – Медицина

#### 1. Актуальность темы исследования.

Недоношенность представляет собой одну из важнейших проблем современного здравоохранения, так как вносит существенный вклад в показатели, отражающие степень общего благосостояния общества, такие как: младенческая и детская смертность, мертворождаемость, материнская смертность и средняя продолжительность жизни (Айламазян Э.К., 2011; Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. 2011).

В последнее десятилетие в мировой неонатальной практике произошли значительные благоприятные изменения, увеличившие не только выживаемость глубоко недоношенных детей, но и улучшающие качество их жизни в последующем (Демьянова Т.Г. с соавт. 2006; Суханова Л.П., 2007; Айламазян Э.К., 2011). Вместе с тем, инфекционные заболевания являются наиболее распространенными причинами ухудшения состояния, развития сепсиса и смерти ребенка в неонатальном периоде. Высокая вероятность сочетанной патологии, полиморфность и/или скудность клинической картины усложняют диагностику и лечение неонатальных инфекций у недоношенных детей. Одним из серьезных осложнений, приводящих к летальности инфицированных маловесных детей, является геморрагический синдром (Джаксалыкова К.К., 2014). Наибольший практический интерес представляют необходимость обоснования методов профилактики геморрагических осложнений, определение четких диагностических критериев и возможности прогнозирования риска возникновения инфекционного процесса у недоношенных детей.

Реальным фактором предупреждения тяжелых инвалидизирующих заболеваний у ребенка является выявление ранних и поздних неонатальных инфекций, некротического энтероколита, адекватная терапия неонатальных инфекций, профилактическое применение витамина К<sub>1</sub> в комплексе с эффективными перинатальными технологиями у недоношенных детей.

#### 2. Научные результаты в рамках требований к диссертации.

Диссертационная работа Алтынбаевой Г.Б. представляет собой завершенный труд, посвященный актуальной проблеме - роли инфекционной заболеваемости в структуре неонатальной смертности, клинико-лабораторной характеристике и диагностике неонатальных инфекций, профилактике геморрагических осложнений у недоношенных детей.

Диссертация изложена в традиционной форме и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, практических рекомендаций, списка литературы.

Автором во введении обоснована актуальность проблемы, конкретно изложены цель и задачи, научная новизна и практическая значимость проведенных исследований, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен подробный аналитический обзор современной литературы. Обзор литературы состоит из 217 отечественных и зарубежных источников,

посвященных теме диссертационного исследования. Литературный обзор состоит из 3 частей. Первая часть посвящена современным представлениям о рождении детей с малым весом. Автор приходит к заключению, что маловесные дети составляют группу высокого риска по перинатальной заболеваемости и смертности, и в этой связи, проблема рождения и выхаживания маловесных детей остается актуальной.

Во второй части освещена роль и спектр инфекционных заболеваний у маловесных новорожденных детей. Соискатель приходит к выводу, что на сегодня Реализация инфекционных заболеваний бактериальной этиологии (пневмония, неонатальный сепсис, некротический энтероколит) представляет большую проблему в выхаживании маловесных детей. В Казахстане в целом страдает этиологическая расшифровка бактериальных инфекций и ранняя (доклиническая) диагностика инфекционных заболеваний у новорожденных детей. В третьей части обсуждаются методы лабораторной диагностики, принципы лечения и профилактики инфекционных заболеваний у маловесных новорожденных детей.

Во второй главе подробно описываются изучаемые группы маловесных детей, а также использованные методы исследования. Компонентами диссертационного исследования являлись ретроспективное и проспективное когортное исследования.

В основу исследования положен ретроспективный анализ 204 обменных карт беременных женщин, историй родов родильниц и истории развития недоношенных новорожденных, умерших в периоде новорожденности за период 2012-15г.г.

В проспективное исследование (2016 г.) на условиях добровольного информированного согласия матерей включены 95 недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, с массой тела при рождении от 500 до 2500 гр., длиной от 30 до 45 см, сроком гестации от 24 до 35 недель. Из них 64 ребенка с положительными результатами маркеров инфекционного процесса, и 31 ребенок с отрицательными результатами маркеров инфекционного процесса. Набор клинического материала проводился в ЦП и ДКХ г. Алматы.

Дана подробная характеристика использованным методам исследования. Статистическая обработка проведена на персональном компьютере Pentium IV в операционной системе Microsoft Excel 2013. Результаты научного исследования подвергнуты статистической обработке с помощью пакета программы IBM SPSS Statistics 23.

Для оценки информативности лабораторных тестов с позиций доказательной медицины были рассчитаны диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая значимость положительного (ПЗ+) и отрицательного (ПЗ-) результатов.

Третья глава посвящена ретроспективному анализу историй развития и изучению протоколов патологоанатомического исследования летальных случаев в ЦП и ДКХ с результатами гистологического исследования плаценты за 2013-2015г.г. Выявлено, что за 3 года умерло 223 новорожденных, что составило 0,9% от общего числа родившихся детей. Для проведения ретроспективного аналитического исследования, были сформированы две группы: 1 группа – 62 новорожденных (недоношенные дети, маловесные к сроку гестации, то есть дети с признаками ЗВУР - основная группа); 2 группа (группа сравнения) – недоношенные дети, соответствующие к сроку гестации (без ЗВУР)– 142 новорожденных.

Подавляющее большинство (92,7%) умерших новорожденных имело экстремально низкую (50%) и очень низкую массу тела при рождении (42,6%). У большинства (52%) новорожденных, родившихся при низких сроках гестации, как первой, так и второй группы отмечались дыхательные нарушения.

В структуре изменений последов у родильниц инфицированных детей чаще выявлялись воспалительные процессы плодных оболочек, плаценты и пуповины по сравнению с последами умерших новорожденных с дыхательными расстройствами в виде

хориоамнионита, хорионита, интервиллезита, децуидита, васкулита, виллузита, фуникулита. В структуре неонатальных инфекций - ранняя инфекция диагностирована у 40%, поздняя инфекция встречалась в 60% случаев.

В структуре постнатальных инфекций тяжелым инфекционным заболеванием является некротический энтероколит. Осложнением как неонатальных инфекций, так и синдрома дыхательных расстройств являлся геморрагический синдром на фоне глубокой незрелости системы гемостаза у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации.

На основании полученных данных, автором была разработана концепция, которая позволяет прогнозировать факторы риска возникновения ранней и поздней неонатальной инфекции с летальным исходом недоношенных детей. Четвертая глава посвящена клинико-диагностическим и определению прогностического значения ранних маркеров неонатальных инфекций у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации. Самой высокой диагностической и прогностической значимостью из лабораторных маркеров сепсиса является тест на пресепсин. Его следует применять для ранней диагностики заболевания. Диагностическими и прогностическими маркерами сепсиса также являются прокальцитонин с уровнем  $> 8,7$  нг/мл, С реактивный белок с концентрацией  $> 10$  мг/л, лейкоцитоз более  $30,0 \times 10^9$ , лейкопения менее  $5,0 \times 10^9$ , тромбоцитопения менее  $180,0 \times 10^9$ , гипогликемия менее 2,6 ммоль/л, гипергликемия с уровнем более 11,5 ммоль/л. Экспресс-методы неинвазивной диагностики (ФК, HbHr-комплекс) можно использовать, как маркеры раннего развития патологического процесса в кишечнике и рекомендуется внедрить их в качестве скрининга НЭК в неонатальном периоде у всех маловесных детей, пребывающих в ОРИТ и отделении патологии новорожденных. Автором разработан «Алгоритм диагностики неонатальной инфекции с учетом факторов риска у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации». В пятой главе дана оценка эффективности витамина  $K_1$  в профилактике геморрагического синдрома у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации. Разработана «Схема профилактического применения витамина  $K_1$  у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации с риском возникновения неонатальной инфекции на уровне родовспомогательного учреждения». Согласно этой схеме, в случае рождения недоношенного ребенка, маловесного к сроку гестации, с массой тела от 500 до 1500 гр. пребывающего в условиях ОРИТн или в палате интенсивной терапии отделения патологии новорожденных, в первые часы жизни и в последующем на 7, 14, 21 дни жизни вводят препарат  $K_1$  (фитоменадион) в дозе 0,4 мг/кг. парентерально для профилактики геморрагических осложнений. В главе «Обсуждение полученных результатов» дается анализ всей проведенной работе в сравнении с имеющимися литературными данными, даны заключение, практические рекомендации. Личное участие автора в получении научных результатов не вызывает сомнения. Следовательно, совокупность полученных соискателем результатов и их научно-практическую значимость можно рассматривать, как отвечающую требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

### **3. Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов, каждого заключения сформулированных автором в диссертационной работе получены путем тщательного анализа большого материала.

Для определения роли инфекционной заболеваемости в структуре причин смертности недоношенных новорожденных изучены истории развития и протоколы патологоанатомического исследования 204 умерших новорожденных детей (62 - основная группа, 142 - группа сравнения). Комплексная оценка диагностической и прогностической значимости маркеров инфекционного процесса проведена 95 недоношенным детям, маловесных к сроку гестации (64 - основная группа, 31- контрольная группа).

Оценка значимости неинвазивных экспресс-тестов в ранней диагностике НЭК проведена у 115 недоношенных детей, маловесных к сроку гестации (95 - основная группа, 20-контрольная группа). Эффективность витамина К<sub>1</sub> в профилактике геморрагического синдрома подтверждена у 88 недоношенных детей, маловесных к сроку гестации (46-основная группа, 42- контрольная группа). Количественные и качественные характеристики наблюдаемых детей вполне достаточны для обоснования и достоверности сформулированных положений, выводов, практических рекомендаций. Научная доказательность разработанных рекомендаций подтверждена Актами внедрения в ЦП и ДКХ г. Алматы, Авторскими права, Патентами и Изобретениями. Научные положения и заключения исходят из сущности работы и обоснованы результатами исследования. Полученные результаты прошли статистическую обработку, и позволяют считать представленные в диссертации данные достоверными, дающими право на формулировку основных положений, выносимых на защиту и заключений.

По итогам выполненного исследования соискателем сформулированы 5 положения, которые выносятся на защиту. Первое положение, выносимое на защиту, основано на результатах изучения историй развития и протоколов патологоанатомического исследования 204 умерших новорожденных детей, которые позволили установить, что основной причиной летальности у недоношенных детей является неонатальная инфекция, осложненная тяжелым геморрагическим синдромом. Достоверность второго положения не вызывает сомнений, т.к. оно констатирует выявленные диссертантом инфекционно-воспалительные процессы плаценты, пуповины и плодных оболочек на фоне дистрофических изменений плаценты и выраженной хронической плацентарной недостаточности. Третье положение основано на результатах изучения клинико-лабораторных и инструментальных методы исследования (ОАК, ИФА, ПЦР крови на ВУИ (ЦМВИ, ВПГ, токсоплазмоз, хламидиоз, микоплазмоз), б/х крови - билирубин, АЛТ, АСТ, сахар, СРБ, прокальцитонин, пресепсин, бак.посев крови, мочи, носоглотки, мокроты, ликвора (при поражении ЦНС), КОС газов крови, электролиты, коагулограмма, рентгенография органов грудной клетки, НСГ, ЭхоКГ. Четвертое положение имеет важное практическое значение и касается выявления ранних маркеров некротического энтероколита у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации. В пятом положении обосновывается необходимость профилактического применения витамина К<sub>1</sub> с учетом факторов риска для снижения частоты геморрагических осложнений.

Таким образом, необходимо признать обоснованность научной новизны основных положений, заключений и практических рекомендаций, выносимых на защиту.

#### **4. Степень новизны каждого научного положения, выводов и рекомендаций, практическая значимость результатов исследований.**

Научная новизна полученных результатов обусловлена тем, что впервые на большом материале с применением многоэтапного обследования, высокочувствительных и информативных методов определены следующие элементы научной новизны:

Результат 1 - новый, так как установлено диагностическое и прогностическое значение доклинических инвазивных (пресепсин, прокальцитонин) и неинвазивных (фекальный кальпротектин, гемоглобин-гаптоглобиновый комплекс) маркеров ранних и поздних неонатальных инфекций у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, подтвержденное авторским правом № 37.

Результат 2 – новый, на основе изучения перинатальных факторов риска, механизмов развития, морфологических изменений последа и клинико-лабораторных особенностей течения неонатальных инфекций (внутриутробная пневмония, внутриутробный сепсис, некротический энтероколит) у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, разработан «Алгоритм диагностики неонатальных инфекций с учетом факторов риска», подтвержденный авторским правом № 2755.

Результат 3 – новый, обоснована «Схема профилактического применения витамина К<sub>1</sub> у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации с риском возникновения неонатальной инфекции на уровне родовспомогательного учреждения», заключающаяся в еженедельном парентеральном введении препарата (от 0 до 21 дня жизни)(авторское право № 2686).

Результат 4 – автором разработана концепция прогноза факторов риска возникновения неонатальных инфекций о ведущей роли патогенетических и патоморфологических механизмов в летальных исходах инфицированных недоношенных детей.

Практическая значимость заключается в предложенном соискателем прогностической оценке факторов риска возникновения ранней и поздней неонатальной инфекции, ранней доклинической их диагностике и проведению адекватного лечения, а также рекомендованной схемы профилактического применения витамина К<sub>1</sub> с учетом факторов риска у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации для профилактики геморрагических осложнений.

Итоги проведенной работы позволили соискателю в значительной мере углубить и расширить знания по проблеме неонатальных инфекций у недоношенных детей, ранней диагностике их, оптимизации антибактериальной терапии, профилактики геморрагических осложнений и в целом направлено на снижение летальности у недоношенных детей.

#### **5. Оценка внутреннего единства полученных результатов.**

Работа направлена на решение актуальной задачи современной педиатрии и неонатологии, в частности снижения летальности у недоношенных детей. Результаты диссертационной работы Алтынбаевой Г.Б. теоретически и логически обоснованы. Приведенные данные литературы определяют актуальность исследования, их научную и практическую значимость, цели и задачи. В главе собственных исследований приведено описание и тщательный анализ полученных результатов. Их обсуждение вынесено в заключительную главу. В результате получены основные положения исследования, указывающие на установление перинатальных факторов риска, механизмов развития, морфологических изменений последа и клинико-лабораторных особенностей течения неонатальных инфекций, важности определения доклинических инвазивных (пресепсин, прокальцитонин) и неинвазивных (фекальный кальпротектин, гемоглобин-гаптоглобиновый комплекс) маркеров ранних и поздних неонатальных инфекций у недоношенных детей; предложенная концепция прогноза факторов риска возникновения неонатальных инфекций указывает на ведущую роль патогенетических и патоморфологических механизмов в летальных исходах инфицированных недоношенных детей, маловесных к сроку гестации. Заключение и практические рекомендации являются результатами научно-практических исследований, соответствуют поставленным цели и задачам, отражают сущность проведенной работы. Исследование характеризуется внутренним единством, логической последовательностью изложения, обоснованным выбором объекта исследования и использованных методов. Важным является научное и практическое значение диссертационного исследования.

#### **6. Направленность полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической и прикладной задачи.**

Полученные автором результаты о структуре смертности новорожденных, основных факторах риска, анте-интранатальных факторах инфицирования недоношенных детей, предикторов ранней и поздней неонатальной инфекции, маркеров некротического энтероколита и схемы назначения витамина К несомненно, имеют научно-практическое значение. Предложенный «Алгоритм диагностики ранних и поздних неонатальных инфекций у недоношенных детей, маловесных к сроку гестации на уровне

родовспомогательного учреждения» может быть использован в практическом здравоохранении для проведения клинико-лабораторного мониторинга за состоянием здоровья недоношенных детей.

**7. Подтверждение достаточной полноты публикаций основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.**

Автором опубликовано 15 печатных работ, из них 1 статья с импакт-фактором, индексируемом в базе данных Web of Science Core Collection «Гематология и Трансфузиология», 5 статей в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК. Приведенные автором в автореферате опубликованные научные статьи отражают приоритетность, практическую ценность, клиническую направленность исследования и указывают на возможность расширенного использования результатов исследования в программах снижения заболеваемости и смертности недоношенных детей. Важные положения диссертации представлены на республиканских и международных конференциях. Таким образом, работа в достаточной степени освещена в открытой печати.

**8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.**

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет, но вместе с тем в ходе анализа диссертационной работы возникли вопросы дискуссионного характера, на которых хотелось бы получить ответ соискателя.

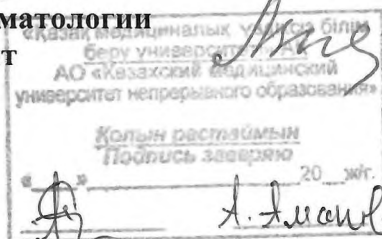
1. На стр.39 диссертационной работы Вы пишете о том, что антенатальная профилактика РДС проведена только у 29,9% беременных женщин. Какие показания для проведения антенатальной профилактики у беременной, и почему профилактика проведена недостаточно?
2. На стр.60 у 62% детей с положительными результатами маркеров инфекционного процесса были мужского пола? Чем Вы можете объяснить такую разницу?
3. Заключение 7 свидетельствует об уменьшении частоты геморрагических осложнений при разработанной Вами схеме профилактического применения витамина К1. В чем выражается данное значимое уменьшение частоты геморрагических осложнений?

**9. Заключение о соответствии диссертации требованиям Правил присуждения степеней и возможности присуждения докторанту степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – Медицина.**

Таким образом, диссертационная работа Алтынбаевой Гульмиры Бекназаровны на тему «Прогностическое значение инфекционного фактора в оценке заболеваемости маловесных детей» по специальности 6D110100- «Медицина» является самостоятельно выполненной научно-исследовательской работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как законченный научно-исследовательский труд. Полученные соискателем результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы.

По своей актуальности, новизне, достоверности полученных результатов, научно-практической значимости представленная работа соответствует требованиям, на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100- «Медицина».

**Зав.каф.педиатрии с курсом  
детской онкологии и гематологии  
КазМУНО, д.м.н, доцент**



**Г.Мырзабекова**

