

«Утверждаю»
Директор Центра развития
профессиональной квалификации
медицинских работников,
Профессор Х.А. АКИЛОВ



Отзыв ведущей организации

«Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников» г.Ташкент, Узбекистан, о научно-практической значимости диссертационной работы Хотамовой Матлубы Намозовны, выполненной на тему «Состояния свёртывающей системы крови и фибринолиза у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией в зависимости от климата» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (PhD) по специальности 14.01.08-Педиатрия.

Актуальность темы выполненной работы

Одной из важных проблем неонатологии и гематологии на сегодняшний день являются состояния, связанные с нарушением системы функционирования гемостаза у новорожденных.

Взаимосвязь нарушений различных звеньев гемостаза (сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного) у беременных, рожениц и новорожденных представляет одну общую проблему в здравоохранении, поскольку нередко определяет летальность и инвалидность (Е.Л.Козлова, 2011). Ранее выявление изменений в системе гемостаза у новорожденных, особенно в неонатальный период, позволяет своевременно оказывать квалифицированную помощь при геморрагическом и тромботическом синдромах, что приведет в свою очередь к снижению риска осложнений и улучшит состояние здоровья новорожденных и прогноз их жизни.

По данным литературы концентрация большинства прокоагулянтов, антикоагулянтов и белков, участвующих в фибринолизе изменяются в течение раннего неонатального периода. Известно, что у новорожденных детей снижено количество прокоагулянтов, наибольший гипокоагуляционный сдвиг наблюдается у доношенных младенцев в первые сутки жизни [Е.Ю. Леонова, 2017], обусловлена выраженной недостаточностью синтеза витамин К-зависимых факторов коагуляции (II, VII, IX, X), дефицитом факторов контакта (XI, XII, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена) в ассоциации с определенной незрелостью сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Несмотря на достигнутые успехи в современной неонатологии, перинатальная гипоксия достаточно часто встречается, что вносит весомый вклад в заболеваемость и младенческую смертность, обусловленной в том числе и нарушениями свертывающей системы. По данным многочисленных исследований полиорганные постгипоксические расстройства встречаются у

новорожденных, рожденных с низкой оценкой по шкале Апгар, при этом как прогноз, так и исходы определяются не только тяжестью перенесенной гипоксии, но и каскадом изменений гемостатических параметров внутренней среды организма новорожденного.

Поскольку, ведущее место среди перинатальных поражений головного мозга занимает цереброваскулярная патология, связанная как правило с развитием ишемических поражений головного мозга, вызванных нарушениями церебральной гемодинамики. Дискутабельным остается вопрос о влиянии изменений в свертывающей системе, сосудистых или реологических характеристик крови, лежащих в основе формирования развития гипоксически-ишемических поражений головного мозга. (Andrew Will, 2015).

Следует отметить, что на формирование системы гемостаза у новорожденного ребенка огромное влияние оказывают не только особенности внутриутробного развития, но и патологические факторы, действующие во время родов, раннем постнатальном периоде жизни, требующие непрерывной смены механизмов адаптации. В настоящее время установлено, что динамические изменения должны сохранять баланс внутри самой системы гемостаза, обеспечивая работу защитных механизмов развития тромбозов или кровотечений у новорожденных детей.

Однако, функциональное состояние свертывающей системы крови и фибринолиза в зависимости от сезонных колебаний у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией остаётся малоизученным, в связи с этим, более углублённое изучение вопросов перинатальных факторов риска, состояния системы гемостаза и церебральных расстройств остаются в ряду приоритетных.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Хотамовой М.Н., выполненная на тему «Состояния свертывающей системы крови и фибринолиза у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией в зависимости от климата» представляется актуальной, своевременной и отвечает требованиям науки и практики в области перинатологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендации, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.

Диссертационная работа написана по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 глав собственных результатов, заключения, обсуждения результатов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 138 страниц. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами и 31 рисунками. Список литературы включает 136 источников, в том числе 98 – на русском и 38 – на других языках.

Для наиболее полного понимания темы исследования автором сформулирована цель и ее задачи –изучить показатели гемостаза у новорождённых с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС в (зависимости от сезонных колебаний) различные периоды года.

Перед автором были поставлены и решены конкретные задачи исследования:

1. Изучить влияние перинатальных факторов риска на нарушение гемостаза у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ).

2. Установить характер и выраженность нарушений системы гемостаза у новорождённых с ГИЭ в различные периоды года.

3. Изучить влияние климата на свёртывающую систему крови у здоровых и новорожденных с ГИЭ.

4. Дать сравнительную характеристику взаимосвязи сезонных колебаний температуры воздуха с выраженностью сдвигов показателей гемостаза у здоровых и новорожденных с ГИЭ.

В каждой из глав своей работы Хотамова М.Н., на основании проведенного исследования, делает суммирующий вывод, содержащий определенную научную новизну.

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Глава I диссертации представлена современными взглядами на аспекты гемостаза у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией. В литературном обзоре освещена эпидемиология и факторы риска возникновения и диагностике ГИЭ, особенностям свёртывающей системы крови на фоне ГИЭ, сезонной динамике показателей системы гемостаза и прогнозу.

Во II главе диссертации описывается общая характеристика обследованных пациентов, материал и методы исследования.

Работа проводилась в период с 2010 по 2013 года на базе Городского Медицинского Центра (детское соматическое инфекционное и родильное отделение). Были сформированы две группы: основная - 240 новорожденных детей с ГИЭ и контрольная -240 здоровых новорожденных детей. Критериями включения в основную группу

служили новорождённые дети (с 1-го дня жизни до 1 месяца), находившиеся в условиях стационара с диагнозом «гипоксически-ишемической энцефалопатией» разной степени тяжести.

Дизайн исследования включал: характеристики гестационного, постнатального возраста, данные физического развития, анамнестические данные, степени гипоксически-ишемической энцефалопатии. Определение клинико-лабораторных особенностей системы гемостаза, где сравнивались данные новорожденных детей основной группы с ГИЭ с данными здоровых новорожденных контрольной группы, сезонное распределение групп новорожденных, течение неонатального периода, оценка неврологического статуса, состояния свёртывающей и фибринолитической системы, нейросонография и доплерография новорожденных контрольной группы.

Статистическая обработка материала проведена методом вариационной статистики на ПК с помощью прикладного пакета «Statistica 6,0». Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков - по U-критерию Манна-Уитни. Статистическая обработка проводилась в соответствии с современными требованиями к анализу материалов научных исследований.

В целом, объём исследуемого материала достаточный для выдвижения основных положений работы, получения обоснованных выводов и практических рекомендаций, рандомизация пациентов, что позволило получить объективные сравнительные данные по сезонам года.

В III главе диссертации освещен анализ частоты антенатальных и интранатальных факторов, способствующих развитию ГИЭ новорожденных, гинекологический анамнез рожениц основной группы характеризовался значимо большей частотой воспалительных заболеваний половых органов (23,3%; $p < 0,05$) и отягощённым акушерским анамнезом (26,7%; $p < 0,05$), в структуре соматической и акушерской патологии значительно преобладали экстрагенитальная патология: анемия (60,8%; $p < 0,05$), инфекционные (ОРВИ) заболевания (48,3%; $p < 0,05$). Из акушерской патологии наиболее частой была угроза прерывания беременности (22,5%; $p < 0,05$) и плацентарная недостаточность (12,5%; $p < 0,05$).

По паритету у женщин сравниваемых групп можно сделать вывод, что риск рождения детей с признаками ГИЭ возрастает у первородящих рожениц.

Наиболее частым осложнением в родах ($p < 0,05$) в основной группе отмечено обвитие пуповины (35%), раннее или преждевременное излитие околоплодных вод (20%) с длительным безводным периодом более 18 часов, слабая родовая деятельность (18,3%).

В целом, у 230 (95,8%) новорожденных основной группы имело место отягощенный перинатальный анамнез и у 218 (90,8%) - сочетание факторов

риска. Это свидетельствует о более неблагоприятном антенатальном периоде у новорожденных основной группы.

Сравнительный анализ влияния перинатальных факторов риска на развитие кровотечения показал, что инфекция, болезни мочевыделительной системы, эндокринная патология, плацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия плода и акушерские факторы приводят к дисбалансу в системе гемостаза у новорожденных в раннем и позднем неонатальном периоде и связаны с изменением климата.

Особенности клинико-неврологических и нейросонографических изменений у новорожденных с ГИЭ продемонстрировали зависимость от степени поражения ЦНС. ГИЭ I-степени диагностировалась у 90 больных (37,5%). ГИЭ II-степени диагностировалась у 106 больных (44,2%). ГИЭ III-степени диагностировалась у 44 больных (18,3%). При анализе полученных данных установлено, что у детей с ГИЭ чаще встречается сочетание нескольких клинических синдромов, особенно с ГИЭ II и III-степени.

Данные нейросонографии и доплерографии показали, что у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС имеются нарушения церебрального кровотока, сохраняющегося на протяжении всего неонатального периода.

В IV главе диссертации автором проведено обобщение особенностей нарушений свёртывающей системы крови у новорожденных детей, с ГИЭ II и III-степени тяжести в 2012 -2013 годах, где наблюдался самый холодный пик температуры воздуха (5,5°C;6,8°C) имели явные изменения в свёртывающей системе крови в сторону гиперкоагуляции: это укорочение времени кровотечения, увеличение уровня фибриногена, снижение времени рекальцификации, ТВ и увеличение ПТИ (<0,001).

Анализ результатов исследования свёртывающей системы у новорождённых с ГИЭ II и III-степени, родившиеся в жаркие месяцы (2012-2013), по годам, показали явную динамику изменений, где пик солнечной активности составил (30,2°C;29,8°C) в отличие от других годов. Отмечались гипокоагуляция показателей АЧТВ, протромбинового времени фибриногена, которые превышали возрастную норму(<0,001).

Проведённый анализ подтвердил наличие зависимости некоторых параметров свёртывающей системы крови от температурных колебаний. Поэтому можно предположить, что глобальное потепление способно оказать влияние на систему гемостаза новорожденного, особенно с ГИЭ III-степени.

Сравнительные показатели гемостаза у новорождённых с ГИЭ и здоровых детей выявили, что в зимнее время по сравнению с ранним неонатальным периодом, в позднем неонатальном периоде имеются значительные отличия показателей гемостаза между здоровыми и больными новорожденными за все четыре года, особенно фибриноген, ПВ, МНО и

АЧТВ, которые у больных новорожденных детей проявлялись тенденциями к гиперкоагуляции ($<0,001$).

В летний период время длительности кровотечения у больных детей с ГИЭ II и III степени в раннем неонатальном периоде был удлинённым в 2013 году ($<0,001$) ($6,8^{\circ}\text{C}$). Анализ результатов свёртывающей системы летом в поздний неонатальный период показывает, что показатели фибрина, фибриногена, ПВ, толерантность к гепарину, МНО и АЧТВ меняются между здоровыми и больными новорожденными ($<0,001$). Таким образом, по всем компонентам свёртывающей системы крови между здоровыми и больными новорожденными имеются изменения. Полученные данные о различиях в свёртывающей системе крови в разные сезоны года у новорожденных с ГИЭ, особенно III степени необходимо учитывать в практической работе

В V диссертации главе определена четкая взаимосвязь показателей климатических сдвигов с изменениями клинико-лабораторных показателей у новорожденных с ГИЭ. Сезонные колебания температуры воздуха с выраженностью сдвигов показателей гемостаза продемонстрировал некоторые изменения: у здоровых новорожденных особых изменений не выявлены, за исключением времени кровотечения и фибриногена, у новорождённых с ГИЭ II и III-степени в ранний и поздний неонатальный период в зависимости от сезона года и температуры окружающей среды имеется напряженность системы гемостаза с компенсированным внутрисосудистым свёртыванием крови, что может привести к первой фазе ДВС синдрома. Чем выше температура воздуха, тем выше показатели гемостаза в сторону гипокоагуляции.

В заключении автор обобщает и обсуждает все полученные в результате исследования данные, отдельные результаты сопоставляет с данными литературы, обосновывает необходимость комплексного исследования нарушений свёртывающей системы у новорожденных с ГИЭ, пытается найти маркёры для раннего определения первой фазы развития ДВС-синдрома с маловыраженной клинической картиной.

В ходе исследования удалось выявить более благоприятную температуру окружающей среды в пределах от $+10^{\circ}\text{C}$ до $+28^{\circ}\text{C}$, при которой наблюдалась сбалансированность в системе гемостаза.

Использованные в работе методы диагностики как клинико-инструментальные, так и лабораторные полностью соответствуют цели и отвечают поставленным задачам исследования являясь современными и высокоинформативными.

Выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных результатов диссертации.

Список литературы представлен современными научными изданиями за последние 10 лет.

В работе прослеживаются новые подходы к изучению данной патологии. Сформулированные автором выводы и рекомендации, относящиеся как к клиническим проявлениям заболевания, так и выявленным клинико-лабораторным изменениям обоснованы и подкрепляются статистическими данными.

Результаты полученных исследований позволили автору решить поставленные перед ними задачи и получить достаточно интересные результаты.

Заслуживают отдельного внимания полученная М.Н.Хотамовой научная новизна исследования:

Впервые проведена комплексная оценка влияние климата на свёртывающую систему крови у здоровых новорожденных и детей, родившихся с ГИЭ.

Доказана распространенность и значимость предрасполагающих факторов поражения ЦНС у новорожденных.

Оценивалась прогностическая информативность показателей гемостаза, и клиника неврологическая характеристика у новорожденных, родившихся с ГИЭ.

Впервые проводились сопоставления данных клиника - анамнестических и комплексных исследований показателей свёртывающей и фибринолитической систем крови в различные периоды года у здоровых новорождённых и детей, родившихся с ГИЭ.

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов.

Научная значимость полученных результатов по лечению ГИЭ представлена необходимостью учета влияния климата на изменение в свертывающей системы крови, так как в зависимости от сезона и температуры окружающей среды обнаружена напряженность в системе гемостаза с компенсированным внутрисосудистым свёртыванием крови. Это, в свою очередь, может привести к дисбалансу в системе гемостаза с последующем к развитию ДВС синдрома, который до определенного момента может быть мало выражен клинически.

Научные результаты вносят существенный вклад в совершенствовании научных исследований в области педиатрии.

При лечении новорожденных с ГИЭ практическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты позволят повысить эффективность диагностики и прогноза нарушений свёртывающей системы крови у новорожденных, а также правильно организовать коррекцию, что обусловит уменьшение неонатальной и младенческой смертности, а также детской заболеваемости и инвалидности.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений.

Достоверность полученных результатов подтверждена применением в исследованиях современных клинико-инструментальных, биохимических, морфологических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, совершенствованием диагностических и прогностических методов мониторинга состояния свёртывающей системы крови и фибринолиза критериев у новорожденных и их исходов, обоснованным набором методов статистического анализа.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению.

Диссертация Хотамовой Матлубы Намозовны представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, в которой решена весьма важная медико-социальная и научно-практическая проблема.

Теоретические и практические разработки автора отличаются глубиной исследования, в достаточной степени аргументированы. Представленная диссертация хорошо структурирована и логично построена; полученные данные содержат новые научные результаты и свидетельствуют о существенном личном вкладе автора диссертации в науку.

Апробация результатов работы.

Результаты исследований доложены и обсуждены на 63, 64, 65, 66 и 67 годичных научно-практических конференциях ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 гг.), VI-съезде Акушер-гинекологов и педиатров (Душанбе, 2016), на годичных научно-практических конференциях ТГМУ им. Абуали ибни Сино молодых учёных (Душанбе, 2013, 2015, 2017, 2018гг.) на IX Конгрессе педиатров стран СНГ (Душанбе 2019), на заседании кафедры детских болезней №1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе 2019, прот. No 4).

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати.

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, в том числе – 9 работы опубликованы в журналах, рекомендуемых ВАК.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание работы.

Заключение о соответствии диссертации и автореферата, предъявляемым требованиям

Таким образом, диссертация Хотамовой Матлубы Намозовны, выполненная на тему «Состояния свёртывающей системы крови и фибринолиза у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией в зависимости от климата» является законченным исследованием, выполненным на актуальную тему, содержит новые данные, совокупность которых может квалифицироваться как весомое научное достижение на стыке педиатрии с гематологией. Диссертация раскрывает существенные сложности в проблеме состояния гемостаза у новорожденных детей с ГИЭ в зависимости от климата. Проведенные исследования рекомендуют детализированный подход к новорожденным с ГИЭ в зависимости от температурных колебаний, влияния климатических факторов и изменений во всех показателях свёртывающей системы крови.

Диссертация соответствует всем требованиям «Типового положения о диссертационных советах ВАК при Президенте РТ», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присвоения ей ученой степени кандидата (PhD) медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Отзыв на диссертацию Хотамовой М.Н. на тему «Состояния свёртывающей системы крови и фибринолиза у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией в зависимости от климата» рассмотрен на заседании внеочередного учёного совета ЦРПКМР, протокол № 301 от «15» января 2021 г.

Председатель,
Заместитель директора по научной работе
доктор медицинских наук, профессор
Атаханов Шухрат Эргашевич



[Handwritten signature]

Эксперт:
Заведующая кафедрой Неонатологии
доктор медицинских наук, доцент
Насирова Умида Ферузовна



[Handwritten signature]

Подпись доктора медицинских наук,
доцента Насировой Умиды Ферузовны
заверяю:

Ученый секретарь ЦРПКМР
Кандидат медицинских наук, доцент
Гулямова Мактуба Камаловна

[Handwritten signature]

«15» 01 2021 г.

Imzosini tasdiqlayman TVMOI
Kadrlar bo'limi boshlig'i