

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
заведующего кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии
института непрерывного образования и профессионального развития
Федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лазарева Владимира Викторовича

о научно-практической ценности диссертации

Фомина Сергея Александровича на тему:

«Прогнозирование исходов интенсивной терапии новорожденных с пороками
развития на основании показателей стероидного профиля»,
представленной в Диссертационный Совет 21.2.062.01 при
Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальностям 3.1.12 Анестезиология и реаниматология и
3.1.21 Педиатрия

Актуальность темы и

ее связь с планом развития медицинской науки и здравоохранения

Врождённые пороки (ВПР) и аномалии развития являются одной из наиболее серьезных проблем неонатологии и интенсивной терапии новорожденных. Ежегодно от аномалий развития и критических состояний, вызванных ими, в мире умирает около 240 000 новорожденных до 28 дня жизни. Приблизительно 170 000 детей с пороками умирают в возрасте от 1 месяца до 5 лет, при этом ВПР могут стать причиной длительной или даже пожизненной инвалидности, что свидетельствует не только о научной, но и медико-социальной значимости рассматриваемой проблемы.

Наиболее распространенными аномалиями являются пороки сердца, врождённая диафрагмальная грыжа и дефекты развития центральной нервной системы, которые требуют проведения мероприятий интенсивной терапии и хирургического вмешательства в раннем неонатальном периоде, что сопряжено с высоким риском развития дистресса, гемодинамических нарушений и

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 417 от 02.06.2025 г.
Приложение на _____ листах

полиорганной дисфункции, в основе которых лежат расстройства нейро-гуморальной регуляции.

Надпочечниковая недостаточность является одним из самых грозных проявлений критических состояний неонатального периода. В то же время вопрос об уровне кортизола и других гормонов в крови, при котором развивается надпочечниковая недостаточность, необходимости и эффективности её медикаментозной коррекции, остаётся открытым.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные особенностям клинико-лабораторного статуса у новорожденных при критических состояниях, работ, оценивающих при этом уровень гормонов надпочечников у детей с ВПР в профессиональной литературе крайне мало, а имеющиеся сведения имеют не однозначный характер.

Таким образом, тема представленного диссертационного исследования С.А. Фомина несомненно актуальна и имеет важное научно-практическое значение.

Целью исследования явилась разработка алгоритма прогнозирования риска неблагоприятного исхода интенсивной терапии у новорожденных детей с пороками развития на основании оценки функции надпочечников.

При проведении исследования было сформулировано пять задач:

1. Провести анализ показателей стероидного обмена у доношенных новорожденных.
2. Оценить клинико-лабораторный статус и показатели обмена стероидов у детей с врожденными пороками развития, перенесших хирургическое вмешательство, находящихся в критическом состоянии.
3. Провести анализ показателей стероидного обмена в периоперационном периоде у новорождённых с пороками развития и оценить их влияние на исход интенсивной терапии.
4. Оценить эффекты назначения экзогенных кортикостероидов на показатели стероидного обмена в периоперационном периоде и исход интенсивной терапии у новорожденных с пороками развития, находящихся в критическом состоянии.

5. Выявить факторы риска неблагоприятного течения периоперационного периода и летального исхода у новорожденных с пороками развития, находящихся в критическом состоянии.

Все задачи были полностью решены в процессе исследования, а полученные результаты отражены в выводах диссертационной работы.

Следует отметить, что автором успешно решена поставленная в работе задача определения референсных значений концентрации гормонов коркового вещества надпочечников у здоровых новорожденных в первые часы жизни методом тандемной масс-спектрометрии, что ранее не было исследовано.

Особый интерес представляют результаты решения задачи по оценке влияния экзогенных кортикостероидов на показатели стероидного обмена в периоперационном периоде и исход интенсивной терапии у новорожденных с пороками развития, находящихся в критическом состоянии, которые позволили выявить факторы риска неблагоприятного течения периоперационного периода и летального исхода у новорожденных с ВПР, осветить перспективы дальнейших научных поисков.

Работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и была одобрена локальным Этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Протокол №5/4 от 12 мая 2016 г.).

Научная новизна исследования и практическая значимость

Впервые изучены особенности стероидного профиля у новорождённых с врождёнными пороками развития, находящихся в критическом состоянии и нуждающихся в экстренном хирургическом вмешательстве в первые сутки жизни, на основании оценки концентрации гормонов коркового вещества надпочечников.

Установлено, что у всех новорождённых с врождёнными пороками развития, находящихся в критическом состоянии в предоперационном периоде, имеет место значительный дефицит гормонов-предшественников кортизола, указывающий на относительную надпочечниковую недостаточность.

Выявлено, что значительное увеличение концентрации кортизола на фоне введения экзогенных кортикостероидов и низкого уровня остальных гормонов надпочечников в первые сутки после операции у новорождённых с ВПР является ранним маркером неблагоприятного течения заболевания и исхода интенсивной терапии.

Доказано, что для детей с тяжелыми ВПР, требующими длительного лечения в условиях ОРИТ, характерен выраженный дефицит 25-гидроксихолекальциферола, что свидетельствует о его клинической значимости при оценке тяжести состояния новорожденных, нуждающихся в экстренном хирургическом вмешательстве.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации

В диссертации Фомина С.А. с современных позиций, на достаточном клиническом материале, обладающем высокой степенью репрезентативности, представлены результаты обследования и лечения новорожденных с врождёнными пороками развития, находящихся в критическом состоянии, нуждающихся в экстренном хирургическом вмешательстве. В рамках исследования у пациентов выполнен анализ десяти гормонов и метаболитов: 17-гидроксипрегненолона, альдостерона, дегидроэпиандростерона, кортизола, кортизона, кортикостерона, прогестерона, тестостерона, эстрадиола и 17-гидроксипрогестерона. Для оценки уровня гормонов коркового вещества надпочечников использовался современный метод анализа – жидкостная хроматография.

Выводы лаконичные, основаны на полученных результатах и полностью аргументированы, практические рекомендации обоснованы и могут успешно применяться в рутинной клинической практике.

Значение выводов и рекомендаций для науки и практики

Сформулированные в диссертации положения, выводы и практические рекомендации представляют большой интерес и ценность для медицинской науки и практического здравоохранения.

Несомненная практическая ценность представленного диссертационного исследования состоит в том, что разработаны модели прогнозирования

длительности искусственной вентиляции лёгких, лечения в ОРИТ и неблагоприятного (летального) исхода на основании показателей клинικο-лабораторного обследования и стероидного профиля.

Получены обоснованные доказательства того, что для новорожденных детей с врождёнными пороками развития и низкой вероятностью летального исхода характерны более высокие показатели кортизона, кортизола и кортикостерона в предоперационном периоде, что является отражением эффективного функционирования физиологических механизмов адаптации к стрессу. Установлено, что основными факторами риска летального исхода у новорождённых с пороками развития, нуждающихся в лечении в ОРИТ, является отношение 17-ОН-прегненолон / дегидроэпиандростерон, как на момент поступления в ОРИТ (менее 1,52), так и в первые сутки после операции (при значении, равном нулю). Доказано, что единственным независимым предиктором смерти ребёнка после операции является выраженная гиперлактатемия в раннем послеоперационном периоде. Разработанная автором математическая модель прогнозирования длительной искусственной вентиляции лёгких (более пяти суток), включающая в себя концентрацию кортизона и холекальциферола сразу после операции, дегидроэпиандростерона через сутки после операции и показатель SpO₂ после операции, обладает высокой прогностической мощностью: чувствительность составляет 0,832; специфичность – 0,956; cut-off – 0,445; AUC – 0,958.

Прогностическая модель длительности лечения в ОРИТ включает в себя динамику показателей стероидного профиля на первом и втором этапах исследования и также обладает значительной чувствительностью (0,842) и специфичностью (0,9), что свидетельствует о её практической значимости.

Общая оценка диссертационной работы

Диссертационная работа Сергея Александровича Фомина представляет собой законченный оригинальный труд, изложенный на 106 страницах компьютерного набора. Работа построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

В первой главе, которая представляет собой глубокий детальный анализ современных публикаций по теме исследования, отражены сведения о причинах,

физиологических и патофизиологических механизмах неонатального стресса, особое внимание уделено надпочечниковой недостаточности критических состояний, её клинико-лабораторной диагностике и методам лечения. Особого внимания заслуживают данные, отражающие эффективность и безопасность применения экзогенных кортикостероидов при тяжёлых инфекциях и сепсисе, инфекционном поражении центральной нервной системы, в неонатальной кардиохирургии и пульмонологии. Крайне важны, с практической точки зрения, данные о методах назначения заместительной стероидной терапии при стрессовых ситуациях, в постреанимационном периоде.

Во второй главе лаконично и чётко отражены характеристики пациентов, включённых в исследование, описаны этапы и методы исследования, сбора, хранения и статистического анализа первичных данных.

Третья глава в полной мере отражает все результаты проведённого исследования. Автором представлен подробный анализ показателей стероидного профиля у здоровых доношенных новорожденных, отражены уровни гормонов коркового вещества надпочечников у детей с врождёнными пороками развития в периоперационном периоде, находящихся в критическом состоянии, продемонстрированы их различия в зависимости от риска развития летального исхода. Установлено, что у всех новорожденных, включенных в исследование, концентрация 25-гидроксиколекальциферола, как в крови из вены пуповины, так и из периферической вены, была значительно ниже возрастных референсных значений, при этом его уровень был значительно ниже у детей с пороками развития. Доказано, что новорожденные с ВПР, у которых концентрация 25-гидроксиколекальциферола в плазме крови была ниже 8,0 нг/мл нуждались в более длительной инвазивной ИВЛ, продолжительной инфузии фентанила с применением высоких доз и продолжительном лечении в ОРИТ. На основании полученных результатов автором разработаны математические модели прогнозирования длительной искусственной вентиляции лёгких и лечения в ОРИТ.

В четвёртой главе автор всесторонне и глубоко анализирует полученные результаты, сопоставляя их с данными других авторов, предлагает оригинальные алгоритмы оценки вероятности благоприятного исхода при поступлении

новорожденного в ОРИТ сразу после хирургического вмешательства и в первые сутки после него.

Выводы и практические рекомендации полностью обоснованы представленными результатами и не вызывают сомнений.

Список литературы включает 125 источников, в том числе 87 – иностранных. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 13 рисунками.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями действующего ГОСТа, замечаний по стилю изложения и языку нет, за исключением единичных опечаток и незначительных стилистических погрешностей.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Материалы и результаты диссертационного исследования неоднократно докладывались на федеральных и региональных конференциях с международным участием. По результатам работы представлено более десяти сообщений на различных научных форумах.

По теме диссертации опубликованы пять печатных работ в отечественных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, три публикации индексируются в реферативной базе данных Scopus.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Оформление автореферата соответствует предъявляемым требованиям и является емким и четким отражением результатов и основных положений диссертационного исследования.

Внедрение в практику основных результатов работы.

Рекомендации, основанные на результатах исследования, внедрены в практику работы отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых, отделения анестезиологии-реанимации для детей с кардиохирургической патологией Перинатального центра ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, отделения

реанимации и интенсивной терапии новорожденных №39 СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга, отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых Клинического госпиталя «Мать и Дитя Лахта».

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедрах анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. профессора В.И. Гордеева при проведении циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки кадров из различных регионов Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов работы

Основные клинические положения диссертации, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования С.А. Фомина целесообразно использовать в работе всех отделений реанимации и интенсивной терапии, оказывающих помощь новорожденным детям с врождёнными пороками развития.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертации нет, имеются единичные опечатки и стилистические погрешности, которые, ни в коей мере, не умаляют научно-практической значимости представленного исследования и полученных результатов.

В рамках дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Чем обосновывался выбор показателей при формировании представленных в исследовании математических моделей?
2. В какой мере возможно экстраполировать полученные математические модели в рамках проведенного исследования на пациентов аналогичного профиля в иных медицинских учреждениях?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Фомина Сергея Александровича «Прогнозирование исходов интенсивной терапии новорожденных с пороками

развития на основании показателей стероидного профиля» написана на актуальную тему и является завершённой квалификационной научной работой, в которой с помощью современных методов анализа решена актуальная задача – впервые установлены предикторы неблагоприятного течения и исхода заболевания у новорожденных в критическом состоянии с врождёнными пороками развития, позволяющие выявить пациентов группы риска и проводить целенаправленную терапию.

Все вышеизложенное позволяет заключить, что диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальностям 3.1.12. Анестезиология и реаниматология и 3.1.21. Педиатрия.

Заведующий кафедрой
детской анестезиологии и интенсивной терапии
института непрерывного образования и
профессионального развития
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
д.м.н., профессор

Лазарев В.В.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.
Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Телефон: +7 (495) 434-03-29
E-mail: rsmu@rsmu.ru