

ОТЗЫВ

официального оппонента Никитиной Ирины Леоровны, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, заведующего научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии Института эндокринологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 ФГБОУ ВО «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 (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования и ее связь с планом развития медицинской науки и здравоохранения

Одной из важных характеристик современного здравоохранения является четко отлаженная система оказания помощи в неонатологии, включая различные аспекты интенсивной терапии в клинических ситуациях, относящихся к патологическим в связи с выраженной степенью незрелости новорожденного ребенка либо наличие у него тяжелой врожденной патологии. Планирование и проведение интенсивной терапии и анестезиологических пособий в таких ситуациях с высокой вероятностью ассоциировано с развитием стрессовой реакции, включающей физиологические и поведенческие изменения, направленные на адаптацию и выживание. Обеспечение адекватной реакции организма на стресс в большой степени ассоциировано с функциональными адаптивными резервами стероидов коры надпочечников. Именно данная группа гормонов, а среди них, в первую очередь, глюкокортикостероиды путем приспособления циркадианных, ультрадианных пульсаторных ритмов и режимов секреции способны оказывать протективное действие и пластично адаптировать физиологические процессы — метаболические, кардиоваскулярные, циркуляторные, водно-электролитные — к



изменяющимся в период острого стресса условиям функционирования организма.

Научное исследование С.А.Фомина посвящено одной из наиболее сложных и важных проблем современной неонатологии и интенсивной терапии – оценке функционального состояния надпочечников у новорожденных с врождёнными пороками развития (ВПР), нуждающихся в экстренном хирургическом вмешательстве в ближайшие дни после рождения.

С позиций как анестезиолога-реаниматолога, так и неонатолога, это категория пациентов является наиболее сложной, поскольку в данной ситуации имеется сочетание множества неблагоприятных факторов, потенцирующих негативные эффекты друг друга.

Даже рождение здорового ребёнка сопряжено с многочисленными изменениями в эндокринной и симпатoadреналовой системе, которые являются физиологическими и не приводят к развитию патологических процессов и/или заболеваний, однако при наличии даже самой незначительной аномалии развития новорожденный испытывает колоссальный стресс, обусловленный как массивным выбросом катехоламинов в момент родов, так и самим патологическим процессом, требующим проведения незамедлительных лечебных мероприятий, что особенно справедливо для таких жизнеугрожающих пороков, как атрезия пищевода, диафрагмальная грыжа, гастрошизис и др., которые могут стать причиной развития тяжёлой гипоксии и системной гипопефузии на фоне шока.

Запуск всех патофизиологических каскадов критического состояния, которое, само по себе, неспецифично и является онтогенетически запрограммированным ответом на неблагоприятное воздействие, ассоциированные с угрозой для жизни, приводит к развитию синдрома полиорганной дисфункции или недостаточности, в том числе с вовлечением и надпочечников и возможной манифестацией надпочечниковой недостаточности, однако, её клинические проявления очень часто скрываются

под маской других заболеваний, что существенно затрудняет её диагностику, особенно у новорожденных, находящихся в критическом состоянии.

Несомненно, что одной из потенциальных причин развития дисфункции надпочечников у новорожденных с ВПР, являются и агрессивные мероприятия интенсивной терапии, направленные на стабилизацию состояния ребёнка, однако они также могут стать причиной развития реперфузионных парадоксов и вторичного повреждения органов и тканей, которые были описаны ещё выдающимся отечественным анестезиологом-реаниматологом проф. А.П. Зильбером, предложившим концепцию «двойного удара».

Таким образом, комплексная оценка функционального состояния эндокринной системы и, особенно функции надпочечников, у новорожденных в критическом состоянии является крайне сложной как практической, так и научно-исследовательской задачей, что свидетельствует о несомненной актуальности и научно-практической значимости исследования С.А.Фомина, целью которого явилось улучшение результатов лечения врождённых пороков развития у новорожденных путём выявления факторов риска неблагоприятного течения периоперационного периода и летального исхода на основе оценки стероидного профиля.

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.

Научная новизна исследования и практическая значимость

Наиболее значительными с точки зрения научной новизны являются следующие результаты исследования С.А.Фомина.

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, что свидетельствует о наличии относительной надпочечниковой недостаточности в структуре критического состояния.

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-гидроксиколекальциферола, 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

Методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины. Для достижения поставленной цели автором было последовательно решено пять задач, которые позволили оценить особенности стероидного профиля у здоровых доношенных новорожденных и детей с ВПР, нуждающихся в экстренном хирургическом вмешательстве, установить влияние гормонального статуса на течение патологического процесса и исход, выявить факторы риска неблагоприятного течения периоперационного периода и предложить алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода у новорожденных детей с пороками развития на основании показателей стероидного обмена. Обоснованность выносимых на защиту положений и выводов обусловлена

репрезентативной и достаточной по объему выборкой — в исследование были включены 60 доношенных новорожденных детей, из которых в дальнейшем были сформированы группы исследования – 34 ребенка с ВПР, и контроля – здоровые новорожденные. В исследовании были использованы современные, соответствующие поставленным задачам клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Для оценки уровня гормонов коркового вещества надпочечников использовался современный метод анализа – жидкостная хроматография. В рамках исследования проанализирована концентрация десяти метаболитов и гормонов: 17-гидроксипрегненолона, альдостерона, дегидроэпиандростерона, кортизола, кортизона, кортикостерона, прогестерона, тестостерона, эстрадиола и 17-гидроксипрогестерона. Автором подробно изложен дизайн исследования и тактика выбора пациентов-кандидатов. Работа выполнена на достаточно высоком методологическом уровне.

Выводы лаконичные и ёмкие, базируются на полученных результатах и чётко аргументированы, практические рекомендации обоснованы и могут успешно применяться в рутинной клинической практике.

Значение выводов и рекомендаций для науки и практики

Научно-исследовательская работа С.А.Фомина имеет важное значение для практического здравоохранения. Автором с современных позиций на достаточном клиническом материале, обладающем высокой степенью репрезентативности, представлены и проанализированы результаты обследования и лечения новорожденных с врождёнными пороками развития, находящихся в критическом состоянии, нуждающихся в экстренном хирургическом вмешательстве.

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 клинико-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 SpO_2 после операции обладает высокой прогностической мощностью: чувствительность составляет 0,832; специфичность – 0,956; cut-off – 0,445; AUC – 0,958.

Прогностическая модель длительного 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), cut-off – 0,7; AUC – 0,942, что свидетельствует о её практической значимости.

Таким образом, следует резюмировать, что сформулированные в диссертации положения, выводы и практические рекомендации представляют большой интерес и ценность для медицинской науки и практического здравоохранения.

Общая оценка диссертационной работы

Диссертационная работа С.А. Фомина представляет собой законченный оригинальный труд, изложенный на 106 страницах компьютерного набора. Работа построена по традиционному монографическому 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, представлены современные сведения о причинах, физиологических и патофизиологических механизмах неонатального стресса, особое внимание уделено надпочечников недостаточности критических состояний, её клинико-лабораторной диагностике и методам лечения. Несомненного 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.

Во второй главе лаконично представлены 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 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-гидроксихолекальциферола, 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-гидроксихолекальциферола 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 длительно искусственной вентиляции лёгких и лечения в ОРИТ.

В четвёртой главе автор 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 двадцати четырьмя таблицами и тринадцатью 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, все опубликованы 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.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата и диссертации не имеется. Содержание диссертационной

работы соответствует научной специальностям 3.1.12. Анестезиология и реаниматология и 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

В ходе рецензирования возникли следующие вопросы:

1. Во время беременности женщины – матери обследованных новорожденных основной группы были обследованы на обеспеченность витамином D и получали профилактику дефицита витамина D препаратами холекальциферола?
2. Как Вы объясняете больший спектр изменений глюкокортикостероидов по сравнению с минералокортикоидами у новорожденных с ВПР в критическом состоянии?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Фомина Сергей Александровича на тему «Прогнозирование исходов интенсивной терапии новорожденных с пороками развития на основании показателей стероидного профиля» 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, доказана прогностическая значимость 25-гидроксихолекальциферола и разработаны важные рекомендации по профилю анестезиологии-реаниматологии и педиатрии.

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.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой детских болезней с клиникой
лечебного факультета
Института медицинского образования
Заведующий научно-исследовательской лабораторией
детской эндокринологии
Института эндокринологии
ФГБУ «НМИЦ им. В.А Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор

И.Л. Никитина

Согласна на обработку моих персональных данных
«07» мая 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Никитиной Ирины Леоровны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор



А.О. Недошивин

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А Алмазова» Минздрава России)

Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.

Телефон: +7 (812) 702-37-30

E-mail: nikitina0901@gmail.ru;

web-сайт: <https://www.almazovcentre.ru>