

ОТЗЫВ

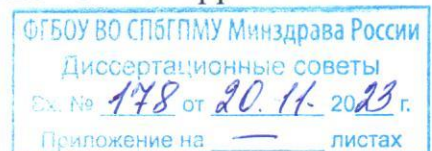
официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры неонатологии, ведущего научного сотрудника отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 Института неонатологии и педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Никитиной Ирины Владимировны на диссертационную работу Будаловой Анастасии Владимировны на тему «Клинико-лабораторные особенности формирования и прогноза геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных», представленную к защите в Диссертационный совет 21.2.062.02 при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия

Актуальность темы диссертации

Геморрагические нарушения, в частности внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени тяжести, остаются частой и клинически значимой проблемой, в особенности, в процессе выхаживания глубоко недоношенных новорожденных.

Тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния зачастую приводят к стойкому нарушению функционирования центральной нервной системы и нередко заканчиваются летальным исходом. Поэтому поиск новых способов прогнозирования развития геморрагических нарушений, в том числе внутрижелудочковых кровоизлияний, у данной категории пациентов, остается не только основной научной задачей, но имеет и несомненное практическое значение.

Представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук диссертационная работа Будаловой Анастасии Владимировны, посвящена изучению актуальной проблемы: комплексной оценке состояния здоровья глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями.



Автор поставила перед собой цель - исследовать морфофункциональные особенности тромбоцитов и полиморфизма генов, контролирующих основные звенья системы гемостаза, у глубоко недоношенных новорожденных для прогнозирования геморрагических нарушений в раннем неонатальном периоде.

В задачи исследования входило: уточнение факторов риска развития геморрагических нарушений, в том числе внутрижелудочковых кровоизлияний, у глубоко недоношенных новорожденных, установление морфофункциональных особенностей тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста, массы тела при рождении, развития геморрагических нарушений, выделение особенностей полиморфизма генов, контролирующих основные звенья системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных, и их роли в формировании геморрагических нарушений, в том числе внутрижелудочковых кровоизлияний, разработка способов прогнозирования развития геморрагических нарушений, в том числе внутрижелудочковых кровоизлияний, у глубоко недоношенных новорожденных.

Результаты диссертационной работы А.В. Будаловой по выявлению функциональных особенностей состояния системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных дадут возможность своевременно профильтровать развитие геморрагических нарушений, что обеспечит персонализированный подход к ведению детей и позволит снизить показатели инвалидизации и младенческой смертности.

Степень достоверности результатов исследования

Результаты исследования А.В. Будаловой основаны на комплексной оценке данных лабораторно-инструментального обследования 203 новорожденных детей, в том числе 132 глубоко недоношенных новорожденных, 58 из которых имели в неонатальном периоде геморрагические нарушения; анализе достаточного количества данных литературы, включающий 70 отечественных

и 73 иностранных источников, а также применении современных методов статистической обработки данных.

Методологический подход и методы исследования в диссертации современны, обоснованы, информативны и не вызывают возражений.

Проведена тщательная статистическая обработка полученных результатов, оценка их достоверности и глубокий анализ.

Достаточный объем наблюдений, корректный подбор и сопоставимость групп, использование объективных методов исследования, соответствующих цели и задачам диссертационной работы, обеспечивают высокую достоверность полученных научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Задачи исследования вытекают из поставленной цели, четко сформулированы, полностью обеспечиваются избранными методами сбора и анализа данных. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют поставленным задачам.

Результаты диссертационной работы Будаловой А.В. внедрены в практическую медицину, и используются в работе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования

При комплексной оценке данных анамнеза и состояния 132 глубоко недоношенных новорожденных выделены морфофункциональные особенности показателей тромбоцитов венозной крови у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста, массы тела при рождении, наличия у пациентов геморрагических нарушений в том числе и внутрижелудочковых кровоизлияний.

Установлена роль гранулярности тромбоцитов в формировании внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных. Описаны полиморфизмы генов, контролирующих основные звенья системы гемостаза, показано, что сочетанное присутствие в генотипе

гетерозиготных вариантов генов *F2* и *F13* повышают риск формирования геморрагических нарушений, а сочетанное присутствие в генотипе «негативных» аллелей генов *F13*, *FGB*, *PAI-1*, *ITGB3-b3*, *ITGA2-a2* ассоциировано с повышенным риском развития внутрижелудочковых кровоизлияний.

Установлено, что дети ЭНМТ в сравнении с детьми ОНМТ имеют в крови более высокую концентрацию тромбоцитов (PLT), тромбокрита (PCT), среднего объема тромбоцитов (MPV), ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW), и концентрации больших форм тромбоцитов (Large-Plt), а глубоко недоношенные новорожденные ОНМТ в сравнении с новорожденными НМТ имеют более низкие значения концентрации тромбоцитов (PLT), тромбокрита (PCT) и концентрации больших форм тромбоцитов (Large-Plt).

У глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями установлена меньшая концентрация тромбоцитов в крови (PLT) и повышенное содержание тромбоцитов с большей средней концентрацией компонентов тромбоцитов (MPC), а при развитии внутрижелудочковых кровоизлияний: меньшие показатели тромбокрита (PCT) и повышенные параметры средней концентрации компонентов тромбоцитов (MPC).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Практическая значимость работы Будаловой А.В. и полученные результаты исследования не вызывают сомнений.

Полученные данные дополняют уже существующие знания о факторах риска формирования геморрагических нарушений у детей, рожденных преждевременно, и механизмах их формирования.

Референтные значения показателей тромбоцитов, позволят широко использовать в практической работе небольшие объемы венозной крови с использованием автоматических гематологических анализаторов.

Оценка морфофункциональных особенностей параметров тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных и выделение факторов способствующих, не только формированию геморрагических нарушений, но и определяющих особенности тромбоцитарного звена гемостаза, позволят своевременно профилактировать формирование геморрагических нарушений, в том числе и внутрижелудочковых кровоизлияний, особенно при осложнённом течении раннего неонатального периода.

Способ прогнозирования развития внутрижелудочковых кровоизлияний (Патент на изобретение № 2778301) и программа для ЭВМ «Прогнозирование риска развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных (нейронная сеть)» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022664020), помогут практикующему врачу своевременно выявлять пациентов группы высокого риска по формированию геморрагических нарушений среди глубоко недоношенных новорожденных и обеспечить персонифицированный подход к ранней профилактике данных осложнений и их лечению.

Материалы диссертации представлены и доложены на многочисленных научно-практических конференциях, в том числе международного уровня.

Теоретические положения и практические рекомендации диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры акушерства, гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Получен 1 патент на изобретение и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Результаты проведенных исследований внедрены в работу отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных стационара клиники ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

По теме диссертационной работы опубликовано 20 печатных работ, из них 5 – в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень

рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных.

Количество опубликованных автором работ по теме диссертационного исследования, обсуждение основных положений и результатов проделанной работы на научных конгрессах подтверждают правомерность представленных положений и выводов.

Результаты и выводы диссертационного исследования представляют значительный интерес для анестезиологов-реаниматологов, неонатологов, педиатров, неврологов.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в научном и образовательном процессах на базе профильных организаций, в повседневной работе перинатальных центров, неонатологических стационаров различного уровня.

Личный вклад автора

Будалова А.В. в полной мере изучила и систематизировала данные как отечественной, так и зарубежной литературы, по теме диссертации, определила цель и задачи исследования, лично участвовала в ведении и обследовании пациентов, выполнении и интерпретации результатов клинических и инструментальных методов исследований, самостоятельно проводила статистическую обработку полученных данных.

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора. Личный вклад автора является определяющим и составляет более 80%.

Оценка содержания диссертации и рекомендации по использованию результатов и выводов

Диссертационная работа построена классически, изложена на 153 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственного исследования, обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации, список использованных сокращений и условных

обозначений, список литературы, включающий 70 отечественных и 73 иностранных источника. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 20 рисунками.

В 1 главе описаны данные отечественных и зарубежных исследователей о формировании геморрагических нарушений у новорожденных детей. Проведена оценка знаний о факторах риска развития геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных, морфофункциональных особенностях тромбоцитов новорожденных, и факторах, их определяющих. Изучен вопрос оценки полиморфизма генов системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит информацию по дизайну исследования, критериям включения и невключения, подробное описание групп наблюдения. Описана методика выполнения гематологического и молекулярно-генетического исследований. Для достижения намеченной цели и решения поставленных задач автор использовала современные методы статистической обработки данных.

В главе 3 представлены данные социально-биологического анамнеза, течения беременности и родов у матерей новорождённых в зависимости от формирования у них геморрагических нарушений, в том числе внутрижелудочковых кровоизлияний, а также особенности состояния здоровья данной категории детей.

А.В. Будалова уточнила факторы риска формирования геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных, наиболее значимыми из которых являются: истмико-цервикальная недостаточность (ОШ=3,94), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ОШ=3,23), развитие дистресса плода с изменением ЧСС (ОШ=2,96), проведение ИВЛ в родильном зале (ОШ=4,21), экстремально низкая масса тела при рождении (ОШ=3,25), использование дополнительного кислорода при стабилизации состояния в родильном зале (ОШ=3,03), потребность в введении экзогенного

сурфактанта (ОШ=2,97), состояние крайней степени тяжести при рождении (ОШ=2,93).

Диссертант уточнила факторы риска развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных: наличие хронической внутриутробной гипоксии плода (ОШ=2,31); отсутствие самостоятельного дыхания при рождении (ОШ=3,88), проведение ИВЛ в родильном зале (ОШ=2,61) с более высокими значениями пикового давления.

В ходе исследования диссертант выявила влияние сопутствующих заболеваний, характерных для глубоко недоношенных новорожденных, на формирование геморрагических нарушений.

Описывая морфофункциональные особенности тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных, Будалова А.В. в главе 4, установила не только зависимость данных параметров от гестационного возраста и массы тела при рождении, но и доказала прогностическое значение гранулярности тромбоцитов в формировании внутрижелудочковых кровоизлияний.

Автором предложены референтные значения параметров тромбоцитов для автоматического гематологического анализатора, которые можно использовать при обследовании доношенных новорожденных.

В полной мере описаны факторы, определяющие особенности тромбоцитарного звена гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных.

Проведенный ретроспективный анализ данных историй развития 29 глубоко недоношенных новорожденных с диагностированными ВЖК III-IV степени, позволил выделить факторы, способствующие формированию тяжелых ВЖК, особенности параметров тромбоцитов у данной категории пациентов, что позволило создать программу для прогнозирования развития тяжелых ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных.

Особенно интересным представляется фрагмент диссертационной работы, посвященный возможностям современных молекулярно-генетических исследований при изучении особенностей системы гемостаза у глубоко недоношенных детей.

В главе 5 впервые изучены полиморфизмы генов основных звеньев системы гемостаза: протромбина, фибриногена, фибрин стабилизирующего фактора, антагониста тканевого активатора плазминогена и тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фибриногену у глубоко недоношенных новорожденных, установлена роль сочетанного присутствия «негативных» аллелей генов в формировании геморрагических нарушений, в том числе и внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных.

Представленные в работе способы прогнозирования развития внутрижелудочковых кровоизлияний различной степени тяжести у глубоко недоношенных новорождённых, позволяют как можно в более ранние сроки начать профилактику и обеспечить персонифицированный подход к лечению данной категории пациентов. Подобные терапевтические и профилактические стратегии могут способствовать снижению показателей инвалидизации среди данной когорты пациентов в будущем.

В главе, посвященной обсуждению результатов проведенного исследования, систематизированы данные анализа морфофункциональных особенностей параметров тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста, массы тела при рождении, наличия геморрагических нарушений, а также в зависимости от факторов, определяющих особенности параметров тромбоцитов, что позволило дополнить понятия о механизмах нарушений в системе гемостаза и формировании геморрагических нарушений.

Выводы и практические рекомендации диссертации соответствуют цели и задачам исследования, логично вытекают из представленных в работе данных. Автореферат полностью соответствует материалам диссертации.

Положения, выносимые на защиту, логично вытекают из цели исследования и поставленных автором задач и основываются на полученных научных результатах.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации, отражает суть проведенного исследования, выводы и практические рекомендации. Форма изложения соответствует предъявляемым требованиям.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Будаловой Анастасии Владимировны «Клинико-лабораторные особенности формирования и прогноза геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия, - нет.

Заключение

Диссертационная работа Будаловой Анастасии Владимировны на тему «Клинико-лабораторные особенности формирования и прогноза геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных», выполненная под руководство д.м.н., доцента Харламовой Натальи Валерьевны, и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия в Диссертационный совет 21.2.062.02 при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, является законченным научным исследованием, в котором содержится новое решение актуальной научно-практической задачи по совершенствованию оказания медицинской помощи глубоко недоношенным детям, прогнозированию у них геморрагических нарушений, в том числе ВЖК, что имеет важное значение для науки и практического здравоохранения.

Диссертационная работа Будаловой Анастасии Владимировны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а

– Педиатрия.

Ведущий научный сотрудник
отделения реанимации и
интенсивной терапии № 2 Института
неонатологии и педиатрии ФГБУ
«НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России, д.м.н.

Handwritten signature: Hermann

Ирина Владимировна Никитина

Подпись д.м.н. Никитиной И.В. заверяю:
Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России,
к.м.н., доцент

Колодкин

Павлович Станислав Владиславович



e-mail: nikitinadoctor@yandex.ru

« 09 » 11 2023г.