

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Уральский научно-
исследовательский институт охраны материнства
и младенчества» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

(ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России)

ул. Репина, д.1, Екатеринбург, 620028
(343)371-87-68, 371-10-57, факс 371-87-73
ОГРН 1026602333944 ОКПО 01966845
ИНН 6658021459 КПП 665801001

E-mail: omm@niiomm.ru

www: niiomm.ru

20.11.2023 № 1297-02

УТВЕРЖДАЮ:

Заместитель директора по
научно-исследовательской
работе

ФГБУ "НИИ ОММ"

Минздрава России,

д.м.н.

Мелкозерова О.А.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Будаловой Анастасии Владимировны на тему «Клинико-лабораторные особенности формирования и прогноза геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных», представленную в Диссертационный совет 21.2.062.02 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21.- Педиатрия

Актуальность исследования. Выхаживание и последующая абилитация детей, родившихся глубоко недоношенными, в настоящее время остается одной из значимых проблем современной перинатологии и педиатрии, так как данная категория пациентов, ввиду выраженной незрелости всех систем организма, входит в группу высокого риска формирования инвалидизирующей патологии и младенческой смертности. Несмотря на



совершенствование реанимационной помощи новорожденным детям и внедрение новых методов выхаживания новорожденных, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, и увеличение показатель выживаемости данной категории пациентов, их заболеваемость не уменьшается. Характерной патологией для этих новорожденных являются геморрагические нарушения, из которых наиболее частыми и тяжелыми являются внутрижелудочковые кровоизлияния.

Поэтому поиск новых факторов риска формирования и прогнозирование этой патологии с первых дней жизни является важной научно-практической задачей в области неонатологии и интенсивной терапии новорожденных для персонифицированного подхода к ведению недоношенных новорожденных и минимизации развития патологии.

Работа А.В. Будаловой, выполненная под научным руководством д.м.н., доцента Харламовой Н.В., посвящена комплексному изучению клинических данных, морфофункциональных особенностей тромбоцитов и полиморфизма генов, контролирующих основные звенья системы гемостаза, у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде для уточнения факторов риска формирования и прогноза геморрагических нарушений у данной категории новорожденных.

Направление диссертационной работы Будаловой А.В. актуально, имеет широкие перспективы к углубленному изучению этой группы новорожденных с разработкой новых подходов к их ведению в более старшем возрасте. Актуальность настоящего научно-исследовательского труда определяется не только с медицинской точки зрения, но и в плане реализации государственного приоритетного национального проекта по здравоохранению.

Связь темы диссертации с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБУ

«Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках темы «Разработка новых методов прогнозирования и диагностики геморрагических нарушений у недоношенных новорожденных», номер государственной регистрации темы - АААА-А21-121011890110-9.

Проведение исследования одобрено на заседании Этического комитета в ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова» Минздрава России (протокол №1 от 28.11.2019 г.).

Новизна исследования и полученных автором диссертации результатов

Автором получены новые данные об морфофункциональных особенностях тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде в зависимости от срока гестации, массы тела при рождении и наличия геморрагических нарушений, в том числе внутримозговых кровоизлияний. У недоношенных новорожденных гестационного возраста 32 недели и менее установлены более высокие значения среднего объема тромбоцитов (MPV) при более низких значениях гранулярности тромбоцитов (MPC). Показано, что развитие геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных сопровождается меньшей концентрацией тромбоцитов в крови (PLT) с большей гранулярностью тромбоцитов (MPC). Выявлено, что морфофункциональными особенностями тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК III–IV степени являются меньшие значения концентрации тромбоцитов, более высокие значения распределения тромбоцитов по объему с преобладанием больших форм и более высокие значения гранулярности тромбоцитов.

Впервые у глубоко недоношенных новорожденных описаны полиморфизмы генов, контролирующих основные звенья гемостаза; показано, что сочетанное присутствие в генотипе гетерозиготных вариантов

генов *F2* 20210G/A и *F13A1* 103G/T повышают риск формирования геморрагических нарушений, а сочетанное присутствие в генотипе «негативных» аллелей генов *F13A1* 103T, *FGB* (-455)A, *PAI-1* (-675)4G, *ITGB3-b3* 1565C, *ITGA2-a2* 807T ассоциировано с повышенным риском развития ВЖК.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты диссертационной работы Будаловой А.В. позволили уточнить факторы риска формирования геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных, наиболее значимыми из которых являются: истмико-цервикальная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, развитие дистресса плода с изменением ЧСС, проведение ИВЛ в родильном зале, ЭНМТ, использование дополнительного кислорода при стабилизации состояния в родильном зале, потребность в введении экзогенного сурфактанта, состояние крайней степени тяжести при рождении. Уточнены факторы риска развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных: наличие хронической внутриутробной гипоксии плода, отсутствие самостоятельного дыхания при рождении с необходимостью проведения ИВЛ в родильном зале с более высокими значениями пикового давления.

Установлены референтные значения параметров тромбоцитов у доношенных новорожденных: PLT: 171,0 - 412,0×10³ кл/мкл, PCT: 0,17 - 0,30 %, MPV: 7,2 - 10,5 фл, PDW: 50,7 - 70,8 %, MPC: 23,3 - 27,7 г/дл, MPM: 1,79 - 2,26 г/дл, Large-Plt: 3,0 - 11,0×10³ кл/мкл, которые целесообразно использовать в клинической практике.

Определены особенности параметров тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении и от наличия геморрагических нарушений, в том числе ВЖК. Показано, что глубоко недоношенные новорожденные экстремально низкой массы тела в

сравнении с детьми очень низкой массы тела имеют в крови более высокие значения PLT ($p=0,04$), PCT ($p=0,04$), MPV ($p=0,01$), PDW ($p=0,03$) и Large-Plt ($p=0,03$). Глубоко недоношенные новорожденные очень низкой массы тела в сравнении с новорожденными низкой массы тела имеют более низкие значения PLT ($p=0,04$), PCT ($p=0,01$) и Large-Plt ($p=0,005$). Для глубоко недоношенных новорожденных, развивших геморрагические нарушения, характерна меньшая концентрация тромбоцитов ($p=0,002$) и повышенное содержание тромбоцитов с большей гранулярностью ($p=0,006$); доказано, что развитие ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных сопровождается меньшими показателями концентрации тромбоцитов ($p=0,004$) и повышенными параметрами компонентов тромбоцитов ($p=0,002$).

Установлены особенности полиморфизма генов, контролирующих основные звенья системы гемостаза: доказано, что присутствие в генотипе гетерозиготных вариантов генов *F2* 20210G/A и *F13A1* 103G/T у глубоко недоношенных новорожденных ассоциировано с развитием геморрагических нарушений, а сочетанное присутствие в генотипе «негативных» аллелей генов *F13A1* 103T, *FGB* (-455)A, *PAI-1* (-675)4G, *ITGB3-b3* 1565C, *ITGA2-a2* 807T увеличивает риск формирования ВЖК.

Полученные данные вносят существенный вклад в углубление представлений об особенностях морфофункционального состояния тромбоцитов, родившихся при сроке гестации 32 недели и менее для прогнозирования развития у них геморрагических нарушений, в том числе ВЖК. Разработан способ прогнозирования развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных с использованием значений средней концентрации компонентов тромбоцитов и общего кальция в сыворотке крови (получен патент на изобретение); разработана программа для ЭВМ «Прогнозирование риска развития тяжелых ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных (нейронная сеть)».

Личное участие автора в получении результатов диссертации

Представленные по результатам работы данные получены при непосредственном участии автора. Проведен анализ литературных данных по вопросам прогнозирования развития геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных. Автор лично принимал участие в организации и проведении лечебно-диагностических мероприятий у новорожденных, осуществлял сбор клинико-лабораторных данных. Автор определил цель, основные задачи и разработал дизайн исследования, индивидуальные регистрационные карты, определил критерии включения и невключения в исследование, осуществлял статистический анализ и интерпретацию клинико-лабораторных данных, сформулировал выводы и практические рекомендации. Личный вклад автора в работу является определяющим и составляет более 80%.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Достоверность результатов и сформулированных положений и выводов подтверждена достаточным объемом исследований (203 детей), выполненных на методически грамотно построенном исследовании с привлечением современных методов, подвергнутых корректной статистической обработке. Задачи исследования соответствуют теме работы и позволяют достичь поставленной цели. Основные научные положения, выводы и практические рекомендации представленной диссертационной работы научно обоснованы. Заключение и выводы логически обоснованы, вытекают из содержания диссертации, отражают основные полученные фактические результаты. Цель, поставленная автором, достигнута в полной мере.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии со стандартом, и его содержание соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на многочисленных конгрессах и конференциях, в том числе с международным участием. По результатам диссертационной работы опубликовано 17 печатных работ, из них 5 – в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных. Получен 1 патент на изобретение и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Тема диссертации Будаловой Анастасии Владимировны «Клинико – лабораторные особенности формирования и прогноза геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных» соответствует заявленной специальности 3.1.21. Педиатрия.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные материалы работы внедрены в практику отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, используются в рамках проведения практических занятий на циклах повышения квалификации врачей на кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова» Минздрава России.

Полученные в процессе исследования результаты могут быть внедрены в работу перинатальных центров и научно-исследовательских институтов соответствующего профиля, что будет способствовать улучшению исходов при геморрагических нарушениях у глубоко недоношенных новорожденных.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В ходе анализа диссертации возникли вопросы, имеющие дискуссионный характер, и не снижающие значимости диссертационного исследования:

1. Были ли у матерей наблюдаемых детей в анамнезе указания на наличие у них генетической тромбофилии?

2. На какие сутки жизни наиболее целесообразно проводить прогнозирование тяжелых форм ВЖК с использованием разработанной компьютерной программы?

3. Какому количеству детей проводилась прогнозирование возникновения тяжелых форм ВЖК с использованием разработанной программы и какова эффективность прогноза?

Заключение

Диссертация Будаловой Анастасии Владимировны на тему: «Клинико – лабораторные особенности формирования и прогноза геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Харламовой Натальи Валерьевны, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой имеется решение актуальной научно-практической задачи по изучению морфофункциональных особенностей тромбоцитов и полиморфизма генов, контролирующих основные звенья системы гемостаза, для прогнозирования геморрагических нарушений, в том числе внутричерепных кровоизлияний, у детей, родившихся глубоко недоношенными, что имеет важное значение для науки и практического здравоохранения.

Диссертационная работа Будаловой А.В. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (со всеми изменениями и дополнениями, внесенными постановлениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.21. - Педиатрия.

Отзыв на диссертационную работу обсужден и утвержден на заседании ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 14 от 11 ноября 2023 года.

Сведения об авторе отзыва:

Захарова Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 1, телефон: 8(343) 371-40-92, адрес электронной почты omm@niiomm.ru.

Ведущий научный сотрудник
отделения физиологии и патологии
новорожденных и детей раннего
возраста федерального
государственного бюджетного
учреждения «Уральский научно-
исследовательский институт охраны
материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
(3.1.21- педиатрия)



Захарова Светлана Юрьевна

Руководитель отделения физиологии
и патологии новорожденных и детей
раннего возраста федерального

государственного бюджетного
учреждения «Уральский научно-
исследовательский институт охраны
материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
кандидат медицинских наук, доцент
(3.1.21- педиатрия)

Бычкова Светлана Владимировна

Подпись д.м.н., проф. Захаровой С.Ю., Бычковой С.В.

заверяю

Начальник отдела кадров ФГБУ «Уральский НИИ ОММ»
Минздрава России
М.В. Хамматова



11.11.2023

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-
исследовательский институт охраны материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 1, телефон: 8(343) 371-40-92,
адрес электронной почты omm@niiomm.ru.
Web-сайт: www.niiomm.ru