

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, директора
Института неонатологии и педиатрии, заведующего кафедрой неонатологии
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессора кафедры
неонатологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Зубкова Виктора Васильевича**

на диссертационную работу Андреева Артёма Владимировича «Факторы риска формирования и раннее прогнозирование исходов внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных детей», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – педиатрия в Диссертационный Совет 21.2.062.02 (Д 208.087.05) при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность темы диссертации

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) остаются частой и клинически значимой проблемой у недоношенных и, особенно, у глубоко недоношенных детей. Для каждого новорожденного развитие ВЖК в последующем может способствовать возникновению неврологического дефицита, а при развитии тяжелых ВЖК (III-IV ст.) приводить к летальному исходу или инвалидности. Поэтому прогнозирование развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС остается одной из важных задач современной перинатологии. Стоит отметить, что выполнение данной задачи на практике может быть затруднено, во-первых, из-за максимальной пластичности коры головного мозга, во-вторых, из-за отсутствия данных о функциональных резервах нейронов каждого пациента вне зависимости от гестационного возраста при рождении.

Поиск новых, ранее не изученных, нейромаркеров в крови у новорожденных детей, отражающих повреждение клеток ГМ и позволяющих определять степень его поражения, является одним из важных направлений в современной неонатологии. Некоторые маркеры уже хорошо изучены, в т.ч. у новорожденных детей, однако остается ряд нейромаркеров, доказавших свою прогностическую точность на

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 451 от 22.03.2022 г.
Приложение на _____ листах

лабораторных животных, в популяции взрослых людей с различной патологией, но не изученных у новорожденных детей (в т.ч. глубоко недоношенных).

Представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук диссертационная работа Андреева А.В. посвящена изучению актуальной проблемы – выделению факторов риска и прогнозированию ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде. Автор поставил перед собой цель – изучить факторы риска и обосновать прогнозирование исходов внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде.

В задачи исследования входило уточнение факторов риска формирования внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных детей в раннем неонатальном периоде; установление особенностей показателей биоэлектрической активности головного мозга (аЭЭГ) у глубоко недоношенных детей различного гестационного возраста с перинатальными поражениями ЦНС в раннем неонатальном периоде; выявление особенностей уровня боли у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде и установление их влияния на формирование внутрижелудочковых кровоизлияний и ранние исходы; определение уровней нейромодулина и β -аррестина-2 в крови у глубоко недоношенных новорожденных детей в первые сутки жизни в зависимости от гестационного возраста и наличия внутрижелудочковых кровоизлияний и разработка способов прогнозирования исходов внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде. Задачи соответствуют поставленной цели.

Степень достоверности результатов исследования

Результаты и выводы диссертационной работы основаны на материалах, включающих обследование 129 новорожденных, в том числе 81 ребенка с верифицированным внутрижелудочковым кровоизлиянием в раннем неонатальном периоде и 48 детей с доказанным отсутствием ВЖК в раннем неонатальном периоде. Диагноз ВЖК устанавливался в возрасте первых 24 часов жизни на основании данных нейросонографии и клинического осмотра невролога.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации базируется на репрезентативном объеме выборочной совокупности, что, безусловно, позволило автору получить достоверные и объективные результаты. Для

решения поставленных задач автор использовал клинико-функциональные, биохимические, статистические методы исследования. Заслуживает внимания высокий методический уровень выполнения исследования, использование различных методов сбора и статистической обработки собранного материала и получения достоверных выводов, которые отражают выполнение цели и поставленных задач. Представленные результаты получены на основе репрезентативного количества исследований с использованием адекватных цели и задач, современных методов лабораторной диагностики и статистической обработки данных. Выводы непосредственно вытекают из результатов, полученных диссертантом, и в полной мере обоснованы.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Андреева А.В., обусловлена адекватным дизайном исследования, использованием современных диагностических методов, уровнем методов статистического анализа, позволивших автору получить аргументированные данные, сделать обоснованные выводы и разработать практические рекомендации. Статистическая обработка выполнена с использованием пакета современных статистических программ.

Результаты диссертационной работы Андреева А.В. внедрены в практическую работу отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных и выхаживания недоношенных детей ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Научная новизна исследования

Научная новизна работы заключается в том, что диссертантом уточнены факторы риска формирования внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных: принудительные режимы ИВЛ, тяжелая асфиксия при рождении, отсутствие антенатальной профилактики РДС плода и факторы, снижающие риск их развития – ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха, менее инвазивное введение порактанта альфа в дозировке 200 мг/кг, полная антенатальная профилактика глюкокортикостероидами; установлены и систематизированы данные об уровне боли у глубоко недоношенных новорожденных детей с перинатальным поражением ЦНС в раннем неонатальном периоде. Доказана взаимосвязь интенсивности боли в раннем неонатальном периоде с показателями амплитудно-интегрированной ЭЭГ, физического развития, нейромышечной зрелости к концу неонатального периода. Диссертантом впервые определены значения нейромодулина и β -аррестина-2 в первые сутки жизни в

сыворотке крови глубоко недоношенных новорожденных различного гестационного возраста с перинатальным поражением ЦНС в зависимости от наличия и степени внутрижелудочкового кровоизлияния, впервые установлено значение концентраций нейромодулина и β -аррестина-2 в сыворотке крови у глубоко недоношенных новорожденных при формировании внутрижелудочковых кровоизлияний, впервые доказано прогностическое значение высоких концентраций β -аррестина-2 в сыворотке крови для тяжелого неонатального шока у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Практическая значимость представленной работы и полученных результатов не вызывает сомнений. По результатам анализа для прогнозирования развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде рекомендуется определять концентрацию нейромодулина в сыворотке крови в 1 сутки жизни $> 0,61$ нг/мл; для развития судорожной активности: $> 1,482$ нг/мл. Установленные концентрации нейромодулина в сыворотке крови могут быть использованы в качестве дополнительных критериев развития ВЖК и судорожной активности у глубоко недоношенных новорожденных.

В работе диссертанта показано, что повышение концентрации β -аррестина-2 ассоциировано с развитием тяжелого неонатального шока у глубоко недоношенных новорожденных. Разработаны способы прогнозирования развития ВЖК, тяжелого неонатального шока, а также разработана программа для ЭВМ (нейронная сеть) «Прогнозирование развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных детей».

Результаты исследования подтверждают тот факт, что ВЖК чаще развивается у глубоко недоношенных новорожденных с тяжелой асфиксией при рождении, отсутствием антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода, для стабилизации которых необходимо использовать принудительные режимы ИВЛ. Факторами, снижающими риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний, по данным исследования являются: ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха, менее инвазивное введение порактанта альфа в дозировке 200 мг/кг, полная антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода глюкокортикостероидами.

Важно отметить тот факт, что проведена оценка болевого синдрома, испытываемого глубоко недоношенными новорожденными в раннем неонатальном периоде. Выявлена связь между средним количеством манипуляций в раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС и увеличением окружности головы к 28 суткам жизни. Автором установлено, что количество болезненных манипуляций в раннем неонатальном периоде >21 манипуляции/сутки у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС, находящихся на респираторной поддержке, является фактором риска снижения прироста окружности головы к 28 суткам жизни.

Полученные результаты позволили автору сформулировать прогностические критерии развития ВЖК, а также развития судорожного синдрома у глубоко недоношенных новорожденных, которые определяют уже в 1 сутки жизни.

Оценка содержания диссертации и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Диссертационная работа построена традиционно и содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации, список использованных сокращений и условных обозначений, список литературы. Работа изложена на 145 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 таблицами и 15 рисунками. Список литературы включает 195 источников, в том числе 41 отечественный, 154 – иностранных.

Положения, выносимые на защиту, и выводы логично вытекают и основываются на полученных автором научных результатах.

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

По диссертационной работе опубликовано 23 работы, в том числе – 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК, из них 3 – в журнале, индексируемом в базе данных SCOPUS. Автором получено 3 патента на изобретения и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Основные положения и результаты проведенной работы были представлены в виде научных докладов на региональных, всероссийских конференциях и конгрессах. Количество опубликованных автором работ по теме диссертационного исследования, обсуждение на научных конгрессах подтверждают правомерность представленных положений и выводов.

Результаты и выводы диссертационного исследования представляют значительный интерес для педиатров, неонатологов, реаниматологов и неврологов. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в научном и образовательном процессах на базе профильных организаций, в повседневной работе перинатальных центров, неонатологических и педиатрических стационаров.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Андреева Артёма Владимировича «Факторы риска формирования и раннее прогнозирование исходов внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных детей» нет.

Заключение

Диссертация Андреева Артёма Владимировича «Факторы риска формирования и раннее прогнозирование исходов внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных детей», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Харламовой Н.В., является законченной научно-квалификационной работой, связанной с решением проблемы оптимизации прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных на основе оценки биохимических данных, что имеет важное значение для педиатрии, неонатологии, анестезиологии-реаниматологии и неврологии.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Андреева А.В. полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 «О порядке присуждения ученых степеней» (со всеми изменениями и дополнениями от 30.07.2014 №723, 21.04.2016 №335, 02.08.2016 №748, 29.05.2017 №650), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Андреев А.В. заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.21. – педиатрия.

Официальный оппонент:

Директор Института неонатологии и педиатрии,
заведующий кафедрой неонатологии
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России, д.м.н., профессор



Зубков Виктор Васильевич

Подпись д.м.н., профессора В.В. Зубкова заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России, кандидат
медицинских наук, доцент

117997, г. Москва
ул. Академика Опарина, д.4
e-mail: secretariat@oparina4.ru
Телефон: 8(495) 438-85-07

21 февраля 2022



 Павлов Станислав Владиславович