

**Отзыв официального оппонента
лауреата премии Правительства РФ в области науки и техники,
заведующего кафедрой детских болезней с курсом неонатологии
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,
доктора медицинских наук, профессора Симаходского Анатолия
Семеновича**

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

Успехи современной неонатологии обеспечивают высокую выживаемость глубоко недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Однако такая патология как внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) значительно влияет на течение раннего неонатального периода и в дальнейшем может существенно осложнять процесс выхаживания и реабилитации таких детей. Легкие формы ВЖК чаще всего приводят к минимальным неврологическим нарушениям, а тяжелые представляют собой угрозу для жизни. Кроме того, ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных часто сопровождаются ранними или отсроченными осложнениями (прогрессирующая постгеморрагическая гидроцефалия, инфаркт головного мозга и др.), что является причиной инвалидности.

Современный взгляд на возможности стандартизации и лечения ВЖК у недоношенных новорожденных представлен в ряде методических рекомендаций, однако многообразие причин, структурных внутричерепных изменений, проявляющихся вариабельностью биохимических показателей и клинико-инструментальными изменениями, требуют поисков

ФГБОУ ВО СПбГМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 443 от 18.03.2022 г.
Подпись _____

персонифицированных подходов к данному контингенту пациентов.

В связи с высокими рисками развития летального исхода и неблагоприятного неврологического развития глубоко недоношенным новорожденным требуются длительное лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, инвазивные методы диагностики и лечения, продолжительная реабилитация (абилитация), а также формирование критериев возможно раннего прогнозирования данной патологии, ее течения и исходов. Существующие методы прогноза ВЖК не обладают достаточной доказательностью, а факторы риска не имеют должной чувствительности и специфичности у глубоко недоношенных новорожденных. Перечисленные причины определили необходимость создания комплекса прогностических методов развития ВЖК для последующего снижения смертности и уровня инвалидизации у данной категории пациентов.

Представленная диссертационная работа Андреева А.В., посвященная комплексному обследованию глубоко недоношенных новорожденных, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела с целью изучения факторов риска и разработки методов прогнозирования формирования и исходов ВЖК у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде, является своевременной и актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации базируется на репрезентативном объеме выборочной совокупности что, безусловно, позволило автору получить достоверные и объективные результаты. В диссертации отражены результаты комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования 129 глубоко недоношенных новорожденных, проходивших

лечение в ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им В.Н. Городкова» Минздрава России. Из них 81 ребенок с верифицированными ВЖК и 48 глубоко недоношенных новорожденных без ВЖК. Полученные результаты и выводы, обосновываются проведенной многоступенчатой доказательной статистической обработкой данных. Теоретическая и методологическая базы исследования созданы на основе литературных данных отечественных и зарубежных ученых по изучаемой теме.

Основные положения и результаты проведенной работы были представлены в виде научных докладов на региональных, всероссийских конференциях и конгрессах, в том числе с международным участием. По материалам диссертационной работы опубликовано 20 печатных работ, из них 9 – в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень рекомендуемых ВАК Минобрнауки Российской Федерации, получено 3 патента на изобретение и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Количество опубликованных автором работ по теме диссертационного исследования, обсуждение на научных конгрессах подтверждают правомерность представленных положений и выводов.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается внедрением результатов диссертационного исследования в практическую деятельность отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных и выхаживания недоношенных детей ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Приводимые в диссертационном исследовании Андреева А.В. научные положения, выводы и рекомендации аргументированы и доказаны.

Новизна и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна работы заключается в том, что диссертантом уточнены факторы риска формирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных. Автором установлены и систематизированы данные об уровне боли у глубоко недоношенных новорожденных детей с перинатальным поражением ЦНС в раннем неонатальном периоде.

Впервые определены значения нейромодулина и β -аррестина-2 в первые сутки жизни в сыворотке крови глубоко недоношенных новорожденных различного гестационного возраста в зависимости от наличия и степени ВЖК.

Впервые установлено значение концентраций нейромодулина и β -аррестина-2 в сыворотке крови у глубоко недоношенных новорожденных при формировании ВЖК.

Впервые доказано прогностическое значение высоких концентраций β -аррестина-2 в сыворотке крови для тяжелого неонатального шока у глубоко недоношенных новорожденных с ПП ЦНС.

Достоверность полученных результатов определяется всесторонним и детальным анализом состояния изучаемых вопросов, многоплановостью и объемом проведенных исследований, а также использованием современных клинических, инструментальных и биохимических методов исследования пациентов, а также современными методами статистической обработки полученных данных. Положения, выводы и практические рекомендации следуют из полученных в работе результатов, являются новыми и статистически значимыми.

Новизна проведенного исследования подтверждается наличием 3 патентов на изобретения.

Структура диссертации, ее значимость

Диссертация написана грамотным, доступным языком, материал хорошо иллюстрирован рисунками и таблицами. Диссертационная работа Андреева А.В. изложена на 145 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 таблицами и 15 рисунками. Диссертационная работа построена традиционно и содержит: введение, 5 глав («Обзор литературы», «Материал и методы исследования», «Клиническая характеристика глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС», «Содержание нейромодулина и β -аррестина-2 в крови у глубоко недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями», «Обсуждение полученных результатов»), выводы, практические рекомендации, список использованных сокращений и условных обозначений, список литературы.

Во введении обоснована актуальность диссертационной работы, отражена степень разработанности темы, поставлена цель и сформулированы задачи исследования, определен объект исследования, изложена научная новизна, методология исследования, теоретическая и практическая значимость исследования, приведены основные положения, выносимые на защиту, отражен раздел «степень достоверности и апробации результатов», раздел «публикации по теме диссертации», «личный вклад автора», «объем и структура диссертации».

Обзор литературы содержит подробный анализ литературных данных по изучаемой тематике, затрагивающий наиболее актуальные аспекты формирования внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных, а также прогнозирования данной патологии. Список литературы включает 195 источника, в том числе 41 – отечественный, 154 – иностранных. В ходе изучения современных литературных данных автором показано, что внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных новорожденных являются одной из существенных проблем неонатологии, при этом ряд вопросов, касающихся

персонифицированного прогноза развития и исходов ВЖК у глубоко недоношенных пациентов остается недостаточно изученным, в связи с чем диссертация Андреева А.В. представляется актуальной и практико-ориентированной.

Во второй главе диссертационной работы автор представил характеристику материалов и методов исследования. Для решения поставленных задач автор использовал клинико-функциональные, инструментальные, биохимические и статистические методы исследования. Заслуживает внимания высокий методический уровень выполнения исследования, использование различных методов сбора и статистической обработки собранного материала и получения статистически значимых выводов, которые отражают выполнение цели и поставленных задач исследования.

Третья глава диссертации посвящена клинической характеристике обследованных глубоко недоношенных новорожденных. Несомненным достоинством работы является уточнение факторов риска формирования ВЖК у новорожденных, родившихся до 32 недели гестации, наиболее значимыми из которых являются: отсутствие антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома, тяжелая асфиксия при рождении и принудительные режимы ИВЛ; при этом уточнены факторы, снижающие риск развития ВЖК – ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха, менее инвазивное введение порактанга альфа в дозировке 200 мг/кг, полная антенатальная профилактика РДС глюкокортикостероидами.

Автором установлены особенности показателей амплитудно-интегрированной ЭЭГ у глубоко недоношенных детей различного гестационного возраста в раннем неонатальном периоде, в том числе зависимости от наличия ВЖК.

Несомненный интерес представляет изучение боли у глубоко недоношенных новорожденных, уровень которой определялся по шкале

EDIN6. В работе показано, что все глубоко недоношенные новорожденные, которые получают лечение в ОРИТН, испытывают боль, интенсивность которой чаще соответствует умеренной, при этом максимальная оценка уровня боли фиксируется у детей, нуждающихся в инвазивной ИВЛ. Автором установлена связь между наличием «сильной» боли у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде и более низких показателей их физического развития к концу неонатального периода.

Особый интерес представляет глава диссертационной работы Андреева А.В., посвященная изучению биохимических маркеров с целью прогнозирования развития ВЖК у исследуемой группы пациентов. Автором определены референтные интервалы нейромодулина и β -аррестина-2 в первые сутки жизни у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от наличия ВЖК и гестационного возраста. Установлено, что у детей с верифицированным ВЖК концентрация нейромодулина в крови в первые сутки жизни в 3,7 раза выше, чем у новорожденных без ВЖК. Установлена прямая значимая корреляционная взаимосвязь между степенью ВЖК и концентрацией нейромодулина в сыворотке крови в 1 сутки жизни.

Автором показано, что концентрация нейромодулина и β -аррестина-2 в сыворотке крови являются прогностически значимыми критериями развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных. Установлены критерии для прогнозирования судорожной активности у глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК в раннем неонатальном периоде: концентрация нейромодулина в сыворотке крови $> 1,482$ нг/мл.

В результате проведенного исследования предложены 3 новых способа прогнозирования развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных, а также программа для ЭВМ «Прогнозирование развития внутрижелудочковых кровоизлияний у

глубоко недоношенных детей (нейронная сеть)», что имеет важное значение для практического здравоохранения.

Пятая глава посвящена обсуждению результатов проведенной работы. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логично вытекают и основываются на полученных автором научных результатах, отражают цель и задачи диссертационной работы, в полной мере обоснованы.

Результаты проведенного исследования достаточно полно представлены автором в таблицах и рисунках.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации, отражает суть проведенного исследования, выводы и практические рекомендации. Автореферат соответствует требованиям ГОСТ.

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

В ходе работы возникли вопросы, имеющие дискуссионный или редакторский характер:

1. Чем объяснить дублирование разделов: стр. 8 «Методология и методы исследования» и стр. 33 «Клинические методы исследования»?
2. Глава 3, стр. 40 в описание отягощенного акушерского анамнеза входит «бесплодие», вместе с тем отсутствуют указания на наличие новорожденных, родившихся с использованием ВРТ.
3. Чем объяснить выявление ВЖК I-II ст. у 75% детей в первые 3 суток, а III-IV ст. (5 чел) на 4-5 сутки (табл. 14)?
4. Рис. 4, стр. 68 какие колебания показателя боли по EDIN6 в обеих группах были на высоте показателя (3 сутки)?
5. В связи с отсутствием описания автоматизированной системы прогнозирования возникает вопрос о ее построении и основных

вводимых критериях.

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, в которой на основании проведенных исследований, содержится новое решение актуальной задачи по прогнозированию формирования и исходов внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных, что имеет важное значение для педиатрии и неонатологии.

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:

заведующий кафедрой детских болезней с
курсом неонатологии федерального

государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
лауреат премии Правительства Российской
Федерации в области науки и техники, доктор
медицинских наук
профессор



Анатолий Семенович Симаходский

Даю согласие на сбор, обработку и хранение
персональных данных



А.С. Симаходский

197022, Российская Федерация,

Г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Телефон: +7 (921) 9324515

e-mail: simanat@inbox.ru



Подпись рукоприкладца:	<i>А.С. Симаходский</i>
Специалист по кадрам	
О.С. Померанцева	
14	03 2023