

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. Решина, 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  
10.03.2022 № 301-02

УТВЕРЖДАЮ:

Директор ФГБУ «НИИ ОММ»  
Минздрава России,  
д.м.н., проф.  
Мальгина Г.Б.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Андреева Артема Владимировича «Факторы риска формирования и раннее прогнозирование исходов внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – педиатрия.

### Актуальность исследования

Одной из актуальных проблем современной перинатологии и педиатрии является выхаживание и последующая абилитация детей, родившихся глубоко недоношенными, так как данная категория пациентов входит в группу высокого риска формирования инвалидизирующей патологии и младенческой смертности. В последние годы в связи с совершенствованием реанимационной помощи новорожденным детям, внедрением новых методов выхаживания новорожденных, родившихся с очень низкой и экстремально

низкой массой тела, увеличился показатель выживаемости данной категории пациентов, при этом их заболеваемость не уменьшается. Характерной патологией для этих новорожденных является перинатальное поражение центральной нервной системы. Наиболее тяжелым и частым поражением головного мозга у недоношенных новорожденных являются внутрижелудочковые кровоизлияния, которые нередко приводят к развитию широкого спектра психоневрологических расстройств в детском возрасте.

Поэтому поиск новых факторов риска формирования и прогнозирование ранних исходов этой патологии с первых дней жизни является важной научно-практической задачей в области неонатологии и интенсивной терапии новорожденных.

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, под научным руководством д.м.н., доцента Харламовой Н.В.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций**

Диссертационная работа Андреева А.В. представляет собой комплексное научное исследование, в котором автор четко сформулировал цель и задачи исследования. Объем клинических, функциональных и биохимических исследований достаточен для решения поставленных диссертантом задач. Используемый автором методологический подход, адекватно и грамотно подобранные современные информативные клинικο-функциональные, инструментальные и лабораторные методы исследования позволили раскрыть новизну, теоретическую и практическую значимость изучаемой проблемы.



Использование современных статистических методов и глубокий научный анализ доказали обоснованность и достоверность основных научных положений диссертации, выводов исследования. Научные положения и сформулированные выводы логичны и обоснованы.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Автором уточнены и ранжированы факторы риска формирования внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у глубоко недоношенных новорожденных: принудительные режимы ИВЛ (ОШ=10,0), тяжелая асфиксия при рождении (ОШ=2,776), отсутствие антенатальной профилактики РДС плода (ОШ=2,379); определены факторы, снижающие риск их развития – ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха (ОШ=0,139), менее инвазивное введение порактанта альфа в дозировке 200 мг/кг (ОШ=0,275), полная антенатальная стероидная профилактика респираторного дистресс-синдрома (ОШ=0,396).

Установлено значение уровня боли у глубоко недоношенных новорожденных детей в раннем неонатальном периоде, получающих лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии; доказана взаимосвязь интенсивности боли с показателями аЭЭГ, физического развития, нейромышечной зрелости к концу неонатального периода.

Впервые изучены значения нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в сыворотке крови глубоко недоношенных новорожденных различного гестационного возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы (ПП ЦНС) в зависимости от наличия и степени ВЖК и судорожной активности. Установлены пороговые значения этих показателей у глубоко недоношенных новорожденных при формировании ВЖК. Доказано прогностическое значение высоких концентраций  $\beta$ -аррестина-2 в сыворотке

крови для тяжелого неонатального шока у глубоко недоношенных новорожденных с ПП ЦНС.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования**

Полученные автором данные дополняют знания практических врачей о факторах риска и механизмах формирования ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных.

Предложены и апробированы способы прогнозирования развития ВЖК, тяжелого неонатального шока, а также программа для ЭВМ «Прогнозирование развития ВЖК у глубоко недоношенных детей», позволяющие своевременно выявлять группу риска формирования ВЖК у данной категории пациентов и обеспечить индивидуальный подход к их ведению.

### **Реализация результатов исследования**

Материалы диссертации опубликованы в 20 печатных работах, из них 9 – в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень рекомендуемых ВАК Минобрнауки Российской Федерации, в том числе 3 работы в журналах, индексируемых в базе данных SCOPUS, получено 3 патента на изобретение и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Результаты внедрены в лечебный процесс отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных стационара клиники федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кроме того, материалы исследования используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения



«Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследования доложены и обсуждены на многочисленных конференциях и форумах различного уровня, в том числе международного.

### **Структура и содержание диссертационной работы**

Диссертация построена традиционно, изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав результатов собственного исследования, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 38 отечественных и 154 иностранных источника. Диссертация иллюстрирована 39 таблицами и 15 рисунками.

Во введении обоснована актуальность проблемы, сформулирована цель работы и задачи исследования, раскрыты научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту; представлена информация о внедрении результатов проведенного исследования, апробации работы. Цель и задачи исследования сформулированы четко, задачи соответствуют цели.

В главе «Обзор литературы» представлены современные представления отечественных и зарубежных авторов о механизмах развития перинатальных поражений ЦНС, в том числе внутричерепных кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных, их последствиях. Приведены исследования, касающиеся значения уровня болевого синдрома у недоношенных детей на их последующее развитие и формирование перинатальных поражений ЦНС. Большое внимание уделено изученным маркерам поражений ЦНС у взрослых пациентов и в эксперименте, показано, что исследования, касающиеся изучению нейромаркеров у

глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС немногочисленны.

В главе 2 «Материал и методы исследования» детально описана общая характеристика пациентов, использованные при обследовании новорожденных. В главе подробно описаны лабораторные и инструментальные методы исследования, использованные в работе, шкалу оценки уровня боли (EDIN6), методы статистической обработки результатов. Достоверность и добросовестность сбора первичных материалов не вызывает сомнений.

В главе 3 «Клиническая характеристика глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС» подробно представлена характеристика заболеваемости, течения беременности и родов у матерей обследованных детей, а также клинико-функциональная характеристика новорожденных при рождении и в раннем неонатальном периоде для уточнения факторов риска формирования перинатальных поражений ЦНС и ВЖК у обследованных новорожденных. Отдельное внимание уделено описанию показателей амплитудно-интегрированной ЭЭГ в зависимости от наличия и степени тяжести ВЖК у обследованных новорожденных.

Заслуживает отдельной оценки фрагмент главы, касающийся изучению уровня болевого синдрома у глубоко недоношенных, получающих лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных в раннем неонатальном периоде. Показано, что все глубоко недоношенные новорожденные в ОРИТН испытывают боль, при этом общее количество болезненных/стрессовых процедур в течение всего раннего неонатального периода у глубоко недоношенных новорожденных, находящихся на респираторной поддержке, составляет в среднем  $132,1 \pm 5,8$  случаев ( $18,8 \pm 1,6$  за сутки). Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем боли по шкале EDIN6 и MAP, а также  $FiO_2$  при проведении респираторной



поддержки. Доказано, что «сильный» уровень боли (по критериям EDIN6) оказывает негативное влияние на формирование ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных к концу неонатального периода.

Описаны ранние неблагоприятные исходы у глубоко недоношенных новорожденных: наличие полиорганной недостаточности (по шкале NEOMOD), длительность респираторной терапии, в том числе с  $\text{FiO}_2 > 0,3$  после 7 суток жизни, летальный исход. Показано, что к концу неонатального периода у новорожденных с ВЖК отмечается значимое отставание в нейромышечном и физическом развитии по шкале J. Ballard, наличие ВЖК является значимым предиктором увеличения продолжительности пребывания глубоко недоношенных детей в ОРИТН. Установлено, что в подгруппе у детей с ВЖК II ст. статистически значимо чаще проводится респираторная поддержка после 7 суток жизни (критерий неблагоприятного раннего исхода по FATES HIE Score), в том числе с  $\text{FiO}_2 > 0,3$  после 7 суток жизни. Показаны различия в частоте благоприятного, неблагоприятного и летального исхода в зависимости от оценки по шкале NEOMOD на протяжении всего раннего неонатального периода.

Четвертая глава диссертации посвящена изучению содержания нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в крови глубоко недоношенных новорожденных. Диссертантом была проведена оценка их концентрации у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде в зависимости от наличия ВЖК и их степени тяжести. Доказано, что нейромодулин можно считать одним из маркеров перинатального поражения ЦНС у недоношенных новорожденных, его повышенные концентрации в крови характерны для глубоко недоношенных новорожденных с верифицированным ВЖК, в том числе подтвержденным по данным аЭЭГ паттерном «Вспышка-подавление».

Получено пороговое значение нейромодулина в первые сутки жизни (0,61 нг/мл), при превышении которого прогноз развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных осуществляется с диагностической

чувствительностью 93,7% и специфичностью 81,8%. Дополнительные расчеты концентрации нейромодулина с рядом клинических характеристик, таких как длительность первичной реанимации новорожденного в родильном зале, минимальная амплитуда тренда аЭЭГ, уровень боли по шкале EDIN6, а также антропометрических показателей (масса тела, длина тела новорожденного) и срок гестации в полных акушерских неделях позволил уточнить прогноз развития ВЖК, что позволяет как можно раньше обеспечить персонифицированный подход к ведению данной категории детей.

В 5 главе «Обсуждение полученных результатов» автор анализирует и обобщает полученные данные. Итогом главы явилось формулирование выводов и практических рекомендаций.

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

Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет.

С целью научной дискуссии разрешите задать следующий вопрос:

1. Чем можно объяснить, что фетоплацентарная недостаточность, подтвержденная во время беременности матери, снижает риск возникновения ВЖК у недоношенного ребенка?

### **Заключение**

Диссертационная работа Андреева Артема Владимировича на тему «Факторы риска формирования и раннее прогнозирование исходов внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – педиатрия, является законченным научным исследованием, в котором содержится новое решение актуальной научно-практической задачи по изучению факторов риска и прогнозированию



ранних исходов внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде, что имеет важное значение для науки и практического здравоохранения.

Диссертационная работа Андреева А.В. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, (со всеми изменениями и дополнениями, внесенными постановлениями №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г.), 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 № 3 от 01 марта 2022 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](mailto:omm@niiomm.ru).

Ведущий научный сотрудник  
отделения физиологии и патологии  
новорожденных и недоношенных  
детей федерального  
государственного бюджетного  
учреждения «Уральский научно-  
исследовательский институт охраны

*Захар* Захарова Светлана Юрьевна

завещаю



С.В. Бычкова

02.03.2022