

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующего кафедрой педиатрии и неонатологии – Романюка Федора Петровича на диссертацию Шеваревой Екатерины Александровны на тему: «Ранняя адаптация и мониторинг развития детей, родившихся от матерей с хориоамнионитом», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена, прежде всего потенциально негативным влиянием внутриамниотической инфекции на течение раннего и позднего неонатального периодов, способствуя развитию патологических состояний плода и новорожденного. При этом зачастую в широкой практике неонатолога без достаточной аргументации превентивно назначаются антибактериальные препараты, как роженицам, так их новорожденным без клинического проявления инфекционного процесса.

В клинической акушерской практике хориоамнионит (ХА) является показанием для назначения антибиотикотерапии (АБТ) женщине, но подобных научно обоснованных клинических рекомендаций и/или протоколов ведения новорожденных нет. Также не разработана последовательность и общепризнанная тактика ведения детей в раннем неонатальном периоде, включая проведение АБТ новорожденным, что может значимо негативно отразиться на состоянии новорожденного и ухудшать его прогноз.

Согласно данным зарубежной литературы ХА является основным фактором риска преждевременных родов, что предрасполагает недоношенных новорожденных к развитию высокой заболеваемости, включая респираторные нарушения, неврологическую патологию, ранний и поздний неонатальный сепсис, повышающие риск летальности детей. Очевидно, что в создавшейся ситуации имеется необходимость изучения и анализа особенностей ранней адаптации, клинико-лабораторных показателей новорожденных детей, родившихся от матерей с ХА, без которых невозможна разработка единых критериев ранней диагностики и алгоритма лечения данной категории детей.

Таким образом, актуальность и своевременность диссертационной работы Е.А. Шеваревой, в которой на основании комплексных исследований, включающих данные клинико-anamnestического и лабораторного мониторинга, выявления этиологической значимости микробиоты матерей с клиникой ХА в перинатальной и неонатальной патологии, а также анализа влияния фетального воспалительного ответа на течение раннего



неонатального периода, разработан дифференцированный подход к ведению новорожденных от матерей с ХА, не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации в полной мере аргументированы и подтверждены результатами анализа достаточного количества данных по материалам исследования 113 пар мать-ребёнок с применением современных клинических, инструментальных, а также лабораторных методов обследования новорожденных.

Динамическое наблюдение за большей (53,9%) частью детей в течение первого года жизни осуществлялось непосредственно автором работы.

Цель исследования сформулирована четко с учетом актуальности проблемы и заключается в необходимости совершенствования ранней диагностики риска реализации инфекции и тактики ведения новорожденных от матерей с ХА. Поставленные задачи и выносимые положения на защиту корректны, соответствуют цели исследования, а их решение проведено на высоком методическом уровне.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов подтверждены тщательностью и многоплановостью проведенных исследований. Выводы и практические рекомендации соответствуют содержанию диссертации.

Таким образом, можно утверждать, что научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе Е.А. Шеваревой обоснованы и соответственно не вызывают сомнений. Достоверность полученных результатов подтверждена адекватной статистической обработкой.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Автором, в результате проведения комплексной оценки течения раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с ХА выявлены факторы риска развития заболеваний: установлены спектр и частота перинатальной колонизации *S.agalactiae*, *Enterococcus faecalis* и *E.coli*.

Автором показана взаимосвязь между ХА беременных и повреждением глиальной ткани головного мозга новорожденных. В частности повышение уровня белка в пуповинной крови S100B свидетельствует об отсутствии негативного влияния внутриутробной инфекции на глиальную ткань головного мозга у детей.

Научно обоснована необходимость дифференцированного подхода к антибиотикотерапии новорожденных от матерей с ХА, получающих таковую.

Научная практическая значимость результатов исследования

Результаты, проведенных Шеваревой Е.А исследований, безусловно имеют ценность для науки и практики.

Теоретическая значимость диссертационного исследования состоит в установлении этиологии, патогенеза неонатальной патологии, показана превалирующая роль *S. agalactiae*, как в этиологии ХА, так и в колонизации новорожденных, а также обоснованности назначения АБТ новорожденным, родившимся от матерей с ХА.

Практическая значимость заключается в определении клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований, что явилось основой для создания практических рекомендаций по дифференцированному подходу назначения АБТ детям из групп риска в неонатальной практике. Это позволит снизить отрицательное влияние антибактериальных препаратов на формирование микробиоты желудочно-кишечного тракта и развития антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс отделений акушерско-физиологических, реанимации и интенсивной терапии новорожденных Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской перинатальный центр №1», а также в учебный процесс кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в практике акушерских стационаров, родильных домов, перинатальных центров Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в учебном процессе медицинских ВУЗов.

Личный вклад автора

На всех этапах диссертационного исследования данные получены при непосредственном участии автора. Планирование работы, разработка методологии, дизайна и общей концепции работы проводилась совместно с научным руководителем, к.м.н., доцентом Л.А. Федоровой.

Автору принадлежит ведущая роль при осуществлении отбора больных в группы, их клиническое обследование и наблюдение до возраста 1 г. с заполнением медицинской документации и информированного согласия законного представителя пациентов.

По теме диссертации проведен критический анализ многоплановых данных литературы по теме диссертации, а также их статистическая обработка.

Представлены результаты работы в многочисленных публикациях и в виде докладов. Личный вклад автора составляет более 80%.

Общая оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация построена по классическому варианту изложена на 171 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования собственных результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и четырех приложений (А,Б,В,Г).

Работа иллюстрирована достаточно информативными 31 таблицей и 22 рисунками, отражающими цель и решение задач исследования. Список литературы включает 192 источника, в т.ч. 25 отечественных и 167 зарубежных авторов.

Во введении автор аргументированно обосновывает актуальность темы диссертационного исследования, определяет цель и задачи работы, основываясь на актуальности. Формирует научную новизну, теоретическую и практическую значимость, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и достаточную апробацию результатов.

В обзоре литературы автор критически анализирует опубликованные отечественные и зарубежные работы по теме проведенного диссертационного исследования. Последовательно излагает представления об эпидемиологии и этиологии внутриамниотической инфекции, ее влиянии на неонатальную заболеваемость, современные представления о терапии антибактериальными препаратами новорожденных детей рожденных от матерей с ХА, а также рассматривает проблему роста антибиотикорезистентности в нашей стране, приводит современную классификацию интранатальной лихорадки и TRIPLE I. Следует отметить, что автором всесторонне анализируется современная зарубежная литература которая преобладает в списке.

Во второй главе представлен корректно разработанный дизайн научной работы, подробно описаны методы исследования и статистической обработки.

Третья глава диссертации посвящена клинической характеристике обследованных новорожденных гестации 37 и более недель в паре с их матерями. Глава включает подробный анализ заболеваемости, течение беременности и родов у матерей обследованных детей.

Автор представляет комплексную оценку клинико-anamnestических данных женщин, включающих общие сведения течения беременности, и лабораторных данных рожениц, а также с наличием ХА и группы сравнения без ХА.

При изучении клинико-анамнестических данных женщин основной и группы сравнения установлено, что дети от матерей с ХА более чем в 12 раз чаще рождались с помощью кесарева сечения, чаще состояли в незарегистрированном браке, отмечена более низкая образованность, предыдущие беременности чаще заканчивались преждевременными родами, значимо чаще встречалась эктопия шейки матки.

Инфекционный анамнез матерей основной (первой) и группы сравнения (второй) не отличался (заболевание влагалища, инфекции передаваемые половым путём). Автором показано, что заболеваемость вирусными инфекциями во время беременности в группе матерей также не отличалась.

Диссертанткой убедительно доказано наличие клинических проявлений ХА у матерей основной группы (гипертермия, тахикардия у матерей и плода и лейкоцитоз).

В результате микробиологического исследования биосубстратов женщин и их новорожденных позволила выявить основную значимую микробиоту (*S. agalactiae* (СГВ), *E. faecalis*, *E. coli*) потенциально значимую в развитии ХА.

Автором убедительно доказано, что частота колонизации новорожденных с *S. agalactiae* достигает от 50 до 100% при наличии этого микроорганизма у матери. Ценностью данной работы является проведение оценки микробиоты у обследованных пар мать-ребенок. Оценка значимости клинико-микробиологического профиля в изучаемых группах матерей и новорожденных в плане развития ХА и инфекции у детей объективизируется изучением лабораторных показателей, таких как содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6), белка S100В пуповинной крови, С-реактивного белка и клинических анализов крови.

Результаты нейросонографии детей основной группы позволили выявить повышение перивентрикулярной эхогенности значимо чаще, чем в группе сравнения. При этом выделение *E. coli* из полости матки отмечено у женщин только основной группы.

Анализируя результаты комплексного исследования, включая результаты гистоморфологического изучения плаценты автору удалось убедительно доказать, что в 93,5% случаев, дети с гестационным возрастом более 37 недель, рожденных от матерей получавших АБТ не нуждаются в проведении таковой. Более того, доказано, что эти дети не требуют дополнительного диспансерного наблюдения на первом году жизни.

Таким образом, автор в диссертационной работе поэтапно аргументированно достигает поставленной цели и убедительно решает поставленные задачи.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов, которые подробно и обстоятельно анализируются и сопоставляются с данными литературы. Выводы и

практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, логично вытекающих из представленных автором данных.

В заключительной части диссертации автор формулирует выводы и практические рекомендации, которые имеют значение для дальнейшего применения в научных целях и практическом здравоохранении.

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

По материалам диссертации представляется необходимым издание клинических рекомендаций по ведению новорожденных детей со сроком гестации 37 и более недель, рожденных от матерей с ХА. Эта проблема особо актуальна в части назначения рациональной аргументированной АБТ таким новорожденным.

Очевидно, что полученные результаты диссертационного исследования у детей с гестационным сроком 37 недель и старше требуют дальнейших разработок у новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Диссертационная работа читается с интересом, легко воспринимается, представляет большой научно-практический интерес. Обзор литературы составляет 37 страниц за счет изложения известных, хотя и дискуссионных вопросов, касающихся этиологии инфекций у новорожденных, включая недоношенных детей. Также большой материал (13 страниц) излагается в главе "материалы и методы исследования" за счет детализации изложения.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В качестве недостатков можно отметить, что в процессе ознакомления с диссертационным исследованием в плане дискуссии возникли вопросы:

1. Можно ли полученные данные о критериях назначения АБТ у новорожденных с гестационным сроком 37 и более недель, рожденных от матерей с ХА экстраполировать на новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела также рожденных от матерей с ХА ? Если нельзя, то почему?

Заданные вопросы не снижают общей положительной оценки работы, а также высокой научно-практической ценности диссертационного исследования.

Заключение

Таким образом, диссертация Шеваревой Екатерины Александровны на тему «Ранняя адаптация и мониторинг развития детей, родившихся от матерей с хориоамнионитом», выполненная под научным руководством кандидата медицинских наук, доцента Федоровой Ларисы Арзумановны и научного консультанта заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук профессора Савичевой А.М., представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, соответствующей паспорту специальности 3.1.21. – Педиатрия, в которой на основании проведенных исследований разработаны практические рекомендации, содержащие решение одной из важных задач неонатологии – совершенствования диагностики и терапии новорожденных с целью сохранения и улучшения здоровья детей путем профилактики неблагоприятных исходов. В работе содержится решение задач, имеющие значение для развития практической неонатологии.

По актуальности темы исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует п.9 «положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842, с изменениями от 01.10.2018г. №1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Шеварева Екатерина Александровна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21, – Педиатрия.

Заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
профессор, доктор медицинских наук

Ф.П. Романюк

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
Телефон: +7 (812) 303-50-00; e-mail: rectorat@szgmu.ru
e-mail составителя отзыва: pitspb2004@mail.ru

Ф.П.Романюк

Подпись Ф.П. Романюка ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

Д.м.н., доцент

Е. А. Трофимов

7.09.2022 г.

