

ОТЗЫВ

11	№	84	
листов	25	11	20 22
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03			

официального оппонента заведующего кафедрой педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, Белоусовой Тамары Владимировны по диссертации Губич Анастасии Андреевны на тему: «Клинико-патогенетическая характеристика поражения центральной нервной системы у новорожденных недоношенных детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность выполненного исследования.

В последнее десятилетие в стратегиях внедрения современных технологий оказания медицинской помощи населению в нашей стране особо пристальное внимание уделяется выхаживанию, абилитации и улучшению исходов у детей, родившихся недоношенными, поскольку они составляют группу высокого риска как по смертности, формированию тяжелых коморбидных заболеваний, так и детской инвалидности, особенно неврологической инвалидизации.

Выхаживание детей, родившихся глубоко недоношенными, в частности, с очень и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ), относится к специализированным, в том числе, высокотехнологичным видам медицинской помощи, требующим слаженной работы команды специально подготовленных врачей, медицинских сестер, а также самих условий оказания медицинской помощи.

Внедрение этих современных методик, развитие сети перинатальных центров по всей России, позволило существенно снизить летальность среди данной категории пациентов и уменьшить число тяжелых последствий заболеваний, ассоциированных с недоношенностью.

Однако, среди мер, позволяющих улучшить прогнозы по минимизации

неврологического неблагополучия у этой категории пациентов, успехи не столь значительны, что, в свою очередь, обусловлено рядом аспектов, в том числе, отсутствием средств и/или способов для точного определения предикторов развития наиболее распространенных вариантов поражения центральной нервной системы (ЦНС), таких как, внутримозговые кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ).

Указанные формы поражения ЦНС оказывают существенное влияние на качество жизни не только самого ребенка, приводя к когнитивному дефициту, двигательным расстройствам, в том числе развитию детского церебрального паралича (ДЦП), зрительным и слуховым нарушениям, но и его семьи в целом.

В этой связи, разработка прогностических и диагностических алгоритмов, позволяющих на раннем этапе жизни у детей, родившихся недоношенными, прогнозировать развитие этих состояний, представляется особенно важным и актуальным на настоящий момент.

Несмотря на наличие многочисленных научных публикаций, посвященных изучению факторов риска формирования ВЖК и ПВЛ, по-прежнему нет единого мнения о способах прогнозирования их развития и предупреждения прогрессирования. Данное обстоятельство не позволяет в полной мере выстраивать профилактические мероприятия и целенаправленно работать с детьми из группы риска.

Одним из таких, наиболее значительных и изученных факторов риска формирования ВЖК и ПВЛ среди недоношенных детей является гипоксия. Известно, что не столько сам факт гипоксии и/или гипероксии, а именно окислительный стресс, имеет фундаментальное значение в патогенезе многих заболеваний у новорожденных детей, особенно с морфофункциональной незрелостью, которые в значительной степени подвержены повреждающему воздействию свободных радикалов кислорода.

Таким образом, предположение о том, что определение значимости показателей антиоксидантной системы (АОС) как практически мало

изученных факторов риска, позволяющее уточнить патогенетические аспекты участия указанных процессов в формировании наиболее неблагоприятных форм поражения ЦНС у недоношенных детей, своевременно и актуально, наряду с другими известными прогностическими параметрами.

В связи с вышеизложенным, данная диссертационная работа представляет научно-практический интерес, что подтверждает актуальность выбранной автором темы исследования.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность.

В разделах научной новизны и полученных результатов Губич А.А. убедительно представила ценность своей диссертационной работы для медицинской науки.

Достаточное число клинических наблюдений, использование современных методик и оборудования для лабораторной диагностики, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки, современного программного компьютерного обеспечения, является свидетельством достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Исследования выполнены в соответствии с требованиями национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005.

Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов.

На основании проведенного автором комплексного обследования недоношенных детей, включая сведения о состоянии АОС, определена их диагностическая ценность.

В частности, в работе представлены и обоснованы новые сведения о том, что комбинированность в неонатальном периоде таких клинико-лабораторных данных, как гестационный возраст при рождении, состояние пациента по результатам оценки по шкале В. Апгар на 1 и 5 минутах жизни, наличие респираторных нарушений в родильном зале, проведение

инвазивной респираторной поддержки, критериев, указывающих на наличие внутриутробной инфекции (ВУИ), а также уровень восстановленного глутатиона (GSH) и показатель общей антиоксидантной способности крови (TAS/TAC) являются наиболее значимыми предикторами для прогнозирования формирования ВЖК и ПВЛ.

Детально оценив состояние АОС у обследованных пациентов автор работы доказывает, что низкие значения показателей медь, цинк-содержащей супероксиддисмутазы (Cu,Zn-COD), GSH, окисленного глутатиона (GSSG), TAS/TAC и большой окислительный стресс (TOS/TOC) в раннем неонатальном периоде были характерны именно для недоношенных детей с ВЖК и ПВЛ. Наряду с этим, при проведении корреляционного анализа установлены отрицательные связи средней силы между формированием структурных изменений в веществе головного мозга и показателями GSSG, GSH, общей антиоксидантной способности крови и прямые связи той же силы для показателя окислительного стресса, что позволило в дальнейшем включить некоторые из этих показателей в качестве предикторов в разработанные математические модели.

Предполагая, что полиморфные варианты генов ферментов антиоксидантной системы, такие как марганцевая супероксиддисмутаза и глутаматцистеинлигаза, могут оказывать влияние на их уровень и активность, автор работы оценила распределение частот аллелей и генотипов между сравниваемыми группами недоношенных детей с отсутствием и с наличием ВЖК и ПВЛ, однако статистически значимых отличий не обнаружила.

Таким образом, в результате последовательного анализа полученных данных Губич А.А. определила наиболее значимые факторы риска развития поражения ЦНС у недоношенных детей, что способствовало дальнейшей разработке математических моделей для определения вероятности формирования ВЖК и ПВЛ у недоношенных детей именно в неонатальном

периоде. Указанные математические модели также относятся к категории научной новизны данного диссертационного исследования.

По теме диссертации опубликовано всего 11 научных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, оформлено 2 патента.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Глубина поиска научной информации относительно заявленной темы диссертационной работы отражена в литературном обзоре, что вполне достаточно для проведения анализа современных представлений по обозначенной теме научного исследования. Обзор написан логично, хорошим литературным языком. Материалы исследования структурированы в диссертацию, соблюдая классический стиль изложения.

Работа выполнена на хорошем методическом уровне. Для получения аргументированных и достоверных результатов в диссертации использованы высокоинформативные и современные методы обследования, применены также современные методы статистического анализа. Для достижения поставленных задач автором был набран достаточный объем клинического материала.

Цель и задачи исследования сформулированы чётко и дают полное представление о структуре научной работы, ходе ее выполнения и полученных результатах, которые соответствуют заявленной теме. Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации также соответствуют поставленным задачам и закономерно вытекают из полученных результатов исследования.

Выводы диссертации отражают поставленные автором цель и задачи. Практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенного исследования.

Таким образом, представленный объем фактического материала, использованные современные методы объективного обследования,

выполненный сбор данных, клинических и лабораторных исследований, примененные адекватные методы статистической обработки результатов, свидетельствуют об обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования.

Полученные в ходе выполнения диссертации данные соответствует приоритетным направлениям педиатрии в нашей стране, ориентированным на диагностику патологических состояний, профилактику осложнений и на изучение закономерностей формирования патологических процессов. Применение разработанных прогностических математических моделей по прогнозу формирования ВЖК и ПВЛ в неонатальном периоде у недоношенных детей позволит обеспечить персонализированный подход по отношению к детям группы риска с целью минимизации развития последних.

Полученные научные данные дополняют знания о патогенезе и факторах риска развития наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных факторах риска поражения ЦНС у недоношенных детей.

Полученные результаты используются в практической работе врачей-неонатологов, врачей-реаниматологов бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городской клинический перинатальный центр» и бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница», а также в учебном процессе на кафедре госпитальной педиатрии с курсом ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы диссертации доложены на XXX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием 27.10.2020, г. Москва; сессии молодых ученых в рамках XV Международной научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики: от простого к

сложному» 03-04.12.2020, г. Москва; на XIX итоговой научно-практической онлайн-конференции молодых учёных и студентов медицинского факультета КРСУ «Молодёжное научное творчество – эффективный путь подготовки медицинских кадров» 21-22.05.2021, г. Бишкек, Киргизская Республика; на II Съезде детских врачей Московской области с международным участием 18.09.2021, г. Омск; на XX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием в рамках проводимого Конкурса молодых ученых 21-23.10.2021, г. Москва; на XIX Всероссийской научно-практической конференции «Молодежь. Наука. Творчество» 10.11.2021, г. Омск.

Оценка содержания диссертации.

Структура диссертации является классической, материал исследования изложен на 154 страницах машинописного текста, работа иллюстрирована 16 рисунками, 35 таблицами.

Разделы диссертационной работы включают введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы собственных наблюдений (3 и 4 главы), обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений и обозначений, список научной литературы, который включает 59 отечественных и 134 зарубежных источников, клинические примеры.

Все указанные главы характеризуются структурированной основой, отражающей цель исследования и раскрывающей поставленные задачи.

Данное диссертационное исследование одобрено локальным комитетом по этике Омского государственного медицинского университета (протокол №112 от 26.09.2019, протокол №122 от 29.09.2020).

В разделе **введение** соискатель обосновывает актуальность темы диссертации и степень ее разработанности, цель и задачи научно-квалификационной работы. Представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов. Сформулированы

основные положения, выносимые на защиту, обоснована достоверность полученных данных. Личный вклад автора не вызывает сомнений.

В обзоре литературы достаточно широко отражена актуальная информация по изучаемой проблеме, отмечены нерешенные и дискуссионные вопросы по рассматриваемой теме, что логично подводит к необходимости выполнения диссертационного исследования.

В главе 2 описаны материал и методы исследования, проиллюстрирован дизайн, который является оптимальным для решения поставленной цели и решения задач. Подробно описаны клинические, лабораторные, инструментальные и генетические методы исследования. Обосновано применение способов статистической обработки полученных данных.

В главе 3 представлены результаты всестороннего анализа сведений из медицинской документации для выявления значимых различий между недоношенными детьми с сформированными структурными изменениями головного мозга и без их наличия, что позволило обнаружить клинические, лабораторные и инструментальные характеристики, которые в последующем были структурированы в качестве предикторов формирования ВЖК и ПВЛ. В отдельном разделе данной главы представлена оценка состояния антиоксидантной системы у обследованных пациентов. Соискатель четко обосновывает выбор исследуемых прогностических показателей с патогенетической точки зрения и рассматривает в сравнении, в зависимости от наличия или отсутствия ВЖК и ПВЛ у пациентов, что никогда ранее не выполнялось в предыдущих научных исследованиях.

В качестве новых, ранее не исследованных показателей в изучаемых группах, представлены данные о состоянии АОС и определены низкие уровни Cu,Zn-СОД, GSSG, GSH, показателя общей антиоксидантной способности крови и более выраженный окислительного стресс у детей с ВЖК и ПВЛ.

При этом автор не отмечает статистически значимых различий между подгруппами по распространенности полиморфных вариантов генов

марганцевой супероксиддисмутазы и каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы.

Полученные результаты проанализированы, дана оценка возможности их использования в качестве прогностических показателей.

В завершении главы приведены данные по неврологическим исходам при достижении пациентами одного года по скорректированному возрасту (СКВ) у детей основной группы.

Кроме текстового описания автор использует иллюстративный материал в виде таблицы и диаграммы, что облегчает восприятие материала.

Глава 4 посвящена обсуждению результатов исследования. Автор использует формат критического обсуждения, сравнивая полученные результаты с ранее опубликованными данными.

В отдельном разделе данной главы приводится подробное описание разработки математических моделей с оценкой их качества. Обе модели положены в основу программы для ЭВМ, на которую автором получено свидетельство о регистрации.

В качестве дополнительной иллюстрации представлены в отдельной главе **клинические примеры**, которые демонстрируют использование построенных математических моделей на практике. Представлены результаты расчетов в неонатальном периоде жизни, которые в итоге были подтверждены при динамическом наблюдении за детьми и достижении ими возраста 1 года по СКВ.

В **заключении** обобщены результаты полученных данных и изложены основные итоги выполненного исследования в форме обсуждения и сравнения с известными результатами ранее опубликованных научных работ. Материалы диссертации изложены последовательно, в полном соответствии с поставленными задачами. Принципиальных замечаний к работе нет. Решение всех задач, аргументированность и обоснованность выводов, вытекающих из изложенных данных, позволяют считать диссертацию завершённой.

В ходе рассмотрения диссертации возникли следующие вопросы к автору исследования:

1. Какими методами Вы исследовали и подтверждали у пациентов наличие гипоксемии? Была ли выявлена зависимость между степенью выраженности и длительности гипоксемии со степенью тяжести поражения ЦНС у детей в группах сравнения и исходах в возрасте 1 года по СКВ?
2. Наблюдали ли Вы среди обследованных пациентов эпизоды гипероксии? Если «Да», то какие характеристики состояния АОС имели эти пациенты?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, полностью отражает основное содержание диссертации, ее структуру, научные результаты и выводы.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней».

Таким образом, диссертационная работа Губич Анастасии Андреевны на тему: «Клинико-патогенетическая характеристика поражения центральной нервной системы у новорожденных недоношенных детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной педиатрии, а именно разработки алгоритма диагностики вероятности развития структурных изменений головного мозга в виде формирования внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции в неонатальном периоде у недоношенных детей на основе математической модели.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа

соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, а ее автор Губич Анастасия Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии
федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования
«Новосибирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
630091, Новосибирская область,
г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52,
+79139191441,
belousovatv@ngs.ru,
доктор медицинских наук,
14.03.03 Патологическая физиология,
14.01.08 Педиатрия,
профессор
17.11.2022

Белоусова Тамара Владимировна

Ученый секретарь:

заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней ФГБОУ ВО
«Новосибирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



Осипенко Марина Федоровна

С отзывом ознакомлена
25.11.2022