

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Губич Анастасии Андреевны на тему: «Клинико-патогенетическая характеристика поражения центральной нервной системы у новорожденных недоношенных детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. - Педиатрия

9	№	86
листов	02	12 20 22
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03		

1. Актуальность темы исследования

Диссертация Губич Анастасии Андреевны посвящена важной проблеме педиатрии-поражению центральной нервной системы у недоношенных новорожденных. Актуальность и медико-социальная значимость проблемы поражений центральной нервной системы у недоношенных новорожденных обусловлены распространенностью патологии, сложностями диагностики и терапии, высоким риском инвалидизации пациентов и летальных исходов. Остаются открытыми вопросы патогенеза изучаемой патологии, выявление прогностически неблагоприятных факторов риска неблагоприятного течения заболевания и, как следствие, подходы к терапии.

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) являются наиболее часто встречаемыми вариантами структурных изменений головного мозга в неонатальном периоде у этой категории пациентов, которые ассоциируются с двигательными расстройствами и нарушением перво-психического развития в последующем, что ведет к снижению уровня жизни пациентов. На современном этапе развития неонатологии возникает необходимость не просто обеспечить выживаемость детей, рожденных раньше срока, но и создать условия для хорошего качества жизни в дальнейшем. Этого невозможно достичь при условии отсутствия средств для своевременного прогнозирования заболеваний и способов их терапевтической коррекции. Раннее обнаружение недоношенного ребенка из группы риска по поражению ЦНС дает возможность врачам предупредить развитие неблагоприятных

структурных изменений головного мозга. Поиск предикторов ВЖК и ПВЛ среди показателей антиоксидантной системы целесообразен, поскольку многочисленные исследования подтверждают роль окислительного стресса в генезе заболеваний недоношенных детей. Создание алгоритма, способа прогнозирования поражения ЦНС имеет важное значение для оптимизации помощи детям, рожденным преждевременно.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Диссертантом проведено комплексное исследование клинико-лабораторных, генетических показателей при поражении центральной нервной системы у недоношенных новорожденных в неонатальном периоде и дана характеристика роли полученных изменений в развитии патологических изменений головного мозга.

При анализе показателей антиоксидантной системы у недоношенных новорожденных автор отмечает, что у детей с поражением ЦНС в раннем неонатальном периоде активность антиоксидантной защиты достоверно ниже по сравнению с детьми без ВЖК и ПВЛ, о чем свидетельствуют низкие значения в сыворотке крови уровня меди, цинк-содержащей супероксиддисмутазы (Cu,Zn-SOD), GSH, окисленного глутатиона (GSSG), TAS/TAC. При анализе корреляционных взаимосвязей изучаемых показателей было впервые выявлено отрицательная корреляционная взаимосвязь средней силы между развитием поражения ЦНС с показателями GSSG, GSH, общей антиоксидантной способности и прямая корреляционная взаимосвязь средней силы между показателями окислительного стресса и поражением ЦНС. Полученные результаты имеют значение для подтверждения роли изменений в состоянии антиоксидантной защиты в генезе развития ВЖК и ПВЛ.

Соискатель анализирует распределение частот аллелей и генотипов по полиморфным вариантам генов марганцевой супероксиддисмутазы и

глутаматцистеинлигазы между недоношенными детьми с поражением и без поражения ЦНС. Статистически значимых отличий по анализируемым параметрам между подгруппами не было выявлено.

В результате проведенного исследования, автором разработаны математические модели для определения вероятности формирования ВЖК и ПВЛ у недоношенных детей в неонатальном периоде, включающие в себя параметры, значимость которых для прогнозирования структурных изменений головного мозга была подтверждена.

Достоверность полученных результатов и выводов обеспечена логичностью дизайна исследовательской работы, объемом и корректностью примененных современных методов исследования и использованием корректных методов статистического анализа и обработки полученных данных. Обследование пациентов осуществлялось по стандартным схемам, лабораторная часть исследования проводилась с использованием сертифицированного медицинского оборудования. Полученные результаты анализа данных участников исследования аргументированы, логически обоснованы.

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

Автором проведен всесторонний анализ различных публикаций по теме исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, базируются на тщательной критической оценке полученных результатов.

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

Данные диссертации 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.

Результаты проведенного исследования имеют ценность как для науки, так и для практики. Использование в практике разработанной математической модели для определения вероятности формирования у недоношенных детей ВЖК и ПВЛ позволяет использовать персонализированную тактику ведения недоношенных новорожденных с целью предупреждения развития морфологических изменений центральной нервной системы.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 59 отечественных и 134 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 16 рисунками.

Во **введении** обосновывается актуальность диссертационного исследования, обозначены цель и задачи. Приведены данные по повизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости. Формулируются положения, выносимые на защиту, аргументируется достоверность полученных в ходе исследования данных. Результаты работы доложены и обсуждены на конференциях разного уровня, внедрены в работу различных учреждений. Указан личный вклад автора.

В главе «Обзор литературы» диссертант отражает основные данные современных знаний по теме исследования. Автор рассматривает все положения, затронутые в работе, проводит критический анализ литературных

данных, что позволяет судить объективно о новизне результатов исследования.

Обзор литературы, выполненный диссертантом, отличается исчерпывающей и полной характеристикой современных представлений о морфофункциональных особенностях головного мозга недоношенных новорожденных, предрасполагающих к развитию морфологических повреждений. Необходимо отметить, что литературный обзор структурирован и проанализирован автором, написан хорошим стилем и легко читается.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» дана подробная характеристика группы наблюдения, примененных методов при обследовании пациентов. Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Используются высокоинформативные, современные методики и адекватные методы статистического анализа.

В третьей главе «Характеристика обследованных новорожденных недоношенных детей с поражением и без поражения центральной нервной системы» соискатель проводит поиск прогностических параметров, с помощью которых будет определять вероятность формирования ВЖК и ПВЛ у недоношенных детей в неонатальном периоде. Для этого выполнено сравнение недоношенных детей со структурными изменениями головного мозга и без них между собой по ряду параметров, возможная значимость которых в генезе ВЖК и ПВЛ обоснована с патогенетической точки зрения. Автор подробно анализирует клинические, анамнестические данные, лабораторно-инструментальные показатели детей, рожденных преждевременно. Отдельного внимания заслуживает оценка показателей антиоксидантной системы у участников исследования. Приведено обоснование применения выбранных показателей с учетом выполненного анализа литературных источников, что в итоге определило интерес к их исследованию у детей, рожденных раньше срока, с целью оценки их значимости в качестве предикторов. Отмечено, что недоношенные дети с

диагностированными ВЖК и ПВЛ в раннем неонатальном периоде имели слабее уровень антиоксидантной защиты, чем дети без структурных изменений головного мозга: они имели ниже уровень Cu,Zn-COD, GSSG, GSH, показатель общей антиоксидантной способности крови, при этом испытывали более выраженный окислительный стресс. Автор проводит исследование распределения частот аллелей и генотипов по полиморфным вариантам генов марганцевой супероксиддисмутазы и глутаматцистеинлигазы и не обнаруживает статистически значимых различий между детьми с поражением и без поражения ЦНС. Соискатель анализирует полученные различия между подгруппами по исследованным параметрам, обосновывает их возможные причины. В результате дальнейший корреляционный анализ определил значимые связи с рядом исследованных показателей, которые были включены в созданные математические модели для прогнозирования. Также соискателем описаны неврологические исходы у недоношенных детей в 1 год скорректированного возраста, проведена оценка полученных результатов.

В главе 4 «Прогнозирование вероятности развития поражения центральной нервной системы у недоношенных детей в неонатальном периоде» проводится подробный анализ клинико-anamnestических, лабораторно-инструментальных показателей в качестве предикторов поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных. Выявлены наиболее значимые клинически значимые показатели для развития морфологических изменений центральной нервной системы у недоношенных новорожденных. Проведен анализ полученных результатов с данными литературы. Детально выполненный анализ различных данных у недоношенных детей позволил разработать математические модели с помощью которых можно определять вероятность возникновения поражения ЦНС у недоношенных новорожденных и следовательно на их основе можно разрабатывать персонализированные подходы по ведению детей в неонатальном периоде.

В клинических примерах представлено использование программы для ЭВМ, в основе которой лежат разработанные математические модели. Описаны клиничко-анамнестические, лабораторно-инструментальные данные пациентов. В динамике были получены данные о неврологических исходах со стороны ЦНС у пациентов, которые согласовались с заключением по результатам расчетов в программе.

В заключении автор подробно обсуждает и обобщает полученные результаты. Выводы диссертационного исследования соответствуют поставленным задачам и полученным результатам. Даются практические рекомендации.

По теме диссертации опубликовано 11 работ, 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлено 2 патента.

6 Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ. Содержание, выводы и практические рекомендации соответствуют основным положениям, результатам и тексту диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В процессе ознакомления с диссертацией возникло несколько вопросов:

1. Имелась ли взаимосвязь между показателями оценки по шкале Апгар и данными антиоксидантной системы у недоношенных новорожденных?
2. Проводилось ли изучение взаимосвязи между активностью антиоксидантной системой в неонатальный период и характеристикой неврологических исходов в возрасте 1 года?
3. С Вашей точки зрения, каков вклад внутриутробных инфекций в развитии нарушений антиоксидантной системы?

7 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 завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной педиатрии по созданию способа прогнозирования вероятности возникновения ВЖК и ПВЛ в неонатальном периоде у детей, рожденных раньше срока, на основании индивидуального подхода к ребенку, который учитывает совокупность его клинико-anamnestических данных и показателей антиоксидантной системы.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Губич Анастасии Андреевны 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 кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. - Педиатрия.

Официальный оппонент

декан педиатрического факультета,
заведующий кафедрой госпитальной педиатрии
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования
«Сибирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
634050, Томская область,
г. Томск, Московский тракт, д.2,

+79138847467,
dozd5@yandex.ru,
доктор медицинских наук,
профессор,
14.00.09 Педиатрия,

14.00.16 Патологическая физиология *Желев* Желев Виктор Александрович



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник учебного управления
А.О. Огороков
А.О. Огороков
24 ноября 2022

С отзывом ознакомлена
02.12.2022
[Signature]