

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, главного врача ГБУЗ "Детская городская клиническая больница им Н.Ф. Филатова Департамента Здравоохранения г. Москвы, "профессора кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболина ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И.Пирогова МЗ РФ Чубаровой Антонины Игоревны на диссертационную работу Добровольской Екатерины Игоревны на тему: «Факторы риска и предикторы неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей с врождённой пневмонией и ранним неонатальным сепсисом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

### Актуальность избранной темы

В последние десятилетия благодаря усовершенствованию акушерской и неонатальной помощи увеличилось количество выживших детей, рожденных ранее 37 недели гестации. Однако состояние здоровья данного контингента больных в грудном и более старших возрастах, в особенности неврологические исходы, являются одной из самых актуальных междисциплинарных и межотраслевых проблем. Недоношенные новорожденные входят в группу высокого риска развития перинатальных повреждений головного мозга, профилактика которых требует усилий не только медицинского сообщества, но и систем образования и социальной поддержки.

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме – выявления факторов риска и развития перинатального поражения головного мозга у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и ранним неонатальным сепсисом. Ранее были определены роли отдельных факторов риска, основное внимание уделялось взаимосвязи гипоксии и неврологических исходов, но согласно современным исследованиям, не менее значимым фактором является активация воспалительных реакций. В связи с этим, актуальным является определение комплексной оценки ранних предикторов неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей с врожденной пневмонией, как наиболее частого инфекционно-воспалительного заболевания у новорожденных, и ранним неонатальным сепсисом и разработка алгоритма прогнозирования развития и тяжести поражений головного мозга.

Именно этим вопросам посвящена диссертационная работа Добровольской Е.И., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, что определяет ее значимую актуальность.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Добровольской Е.И. представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями. В работе обоснована актуальность исследования, проведен анализ научной литературы. Работа выполнена на репрезентативной выборке, составившей 336 уникальных пациентов. Результаты диссертационного исследования достоверны и научно обоснованы. Все положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности 3.1.21. Педиатрия. Отраженные в диссертационной работе и публикациях положения имеют теоретическое и практическое значение. Объем исследования и статистический анализ обуславливает достоверность полученных данных и сформулированных на их основе научных положений, выводов и рекомендаций.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Исследование выполнено в соответствии с этическими требованиями в полном объеме. Автором использованы современные методы клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов, проведена тщательная статистическая обработка и анализ полученных результатов. Все это позволяет считать научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованными и достоверными.

Научная новизна полученных результатов не вызывает сомнений. В ходе исследования Добровольская Е.И. впервые проведена комплексная оценка ранних клиничко-лабораторных и клиничко-инструментальных предикторов неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей с врожденной пневмонией и ранним неонатальным сепсисом. Впервые выявлена взаимосвязь между пренатальными факторами риска, степенью выраженности системного воспалительного ответа, тяжестью полиорганной недостаточности, объемом интенсивной терапии и характером структурных повреждений головного мозга, выявляемых с помощью нейросонографии и магнитно-резонансной томографии, у недоношенных детей с врожденной пневмонией и ранним неонатальным сепсисом. Научно обоснован алгоритм прогнозирования развития и степени тяжести поражений головного мозга, приводящих к отдаленным неблагоприятным неврологическим исходам, у

недоношенных детей с врожденной пневмонией и ранним неонатальным сепсисом с помощью построения регрессионных прогностических моделей и разработки территориальной карты.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные в ходе исследования данные определяют значимость проведенного исследования – разработаны модели прогнозирования развития и степени тяжести поражений головного мозга, позволяющие определять риски развития тяжелых поражений головного мозга и проводить дополнительные диагностические и лечебно-профилактические мероприятия для предупреждения развития или прогрессии поражений головного мозга.

Сформулированные в диссертационной работе основные положения внедрены в практическую работу ОРИТ имени профессора А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ комплексом диагностических, профилактических мероприятий по выявлению и снижению частоты и тяжести перинатальных поражений головного мозга у недоношенных новорожденных. И используются в учебном процессе кафедры неонатологии КИДЗ им. Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней.

#### **Полнота освещения результатов диссертации в печати.**

Материалы работы опубликованы в 7 печатные работы, в том числе 1 статья в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России и индексируемые в международных базах данных; 4 статьи в издании, индексируемом в международной базе данных Scopus. Количество и объем публикаций достаточен.

#### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационное исследование изложено на 126 страницах машинописного текста, включая 21 таблицу и 14 рисунков.

Во введении автор четко и лаконично формулирует актуальность проблемы, цель и задачи научного исследования. Представлена научная новизна и практическая значимость работы, личный вклад автора и представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Использовано 166 источников, из которых 57 отечественных. Изложены современные представления об этиологии и эпидемиологии перинатальных поражений центральной нервной системы, факторах риска их развития, сложностях диагностики и профилактики. Физиологические механизмы повреждения тканей головного мозга при активации системного воспалительного ответа в литературном обзоре отражены не достаточно глубоко, в особенности в части регуляторных механизмов клеточной гибели.

Вторая глава представляет материалы и методы исследования: подробно описана общая характеристика пациентов, перечислены использованные в работе клинические, современные лабораторные и инструментальные методы исследования, приведены методы статистической обработки результатов. Сравнительная характеристика групп по сроку гестации, отягощенности акушерско-гинекологического анамнеза матери, данным о течении беременности, характеру родов не представлены в данном разделе. В дальнейшем приведено сравнение групп по массе тела при рождении и продемонстрировано, что дети группы сравнения родились со значимо большей массой при рождении и более высокой оценкой по шкале Апгар. Однако, учитывая использованные статистические методы, отличные от параметрических, в том числе методы расчета рисков, исключили проблему несравнимости групп. Исследование выполнено в соответствии с этическими требованиями, а объем клинического материала является достаточным для получения достоверных результатов.

Результаты собственных исследований и их обсуждение автор представил в двух главах в третьей и четвертой, где дан подробный анализ полученных данных. Посвящен оценке роли врожденной пневмонии и/или раннего неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных в формировании перинатального поражения головного мозга; определению взаимосвязи между пренатальными факторами и характером/ видом структурных повреждений головного мозга, выявляемых с помощью НСГ и МРТ в первые 28 дней жизни у недоношенных детей с врожденной пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом. К преимуществам работы следует отнести четкую демонстрацию роли пневмонии и сепсиса в развитии поражений нервной системы. Также следует отметить длительность катамнестического наблюдения за исходами - 12 месяцев, что позволяет с высокой степенью достоверности определить и дальнейший прогноз для здоровья ребенка. Обоснован алгоритм прогнозирования развития и тяжести перинатальных поражений головного

мозга у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом; определены предикторы неблагоприятных неврологических исходов (к 12 месяцам скорректированного возраста) у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом на основании сопоставления результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований, полученных в неонатальном периоде, и данных катамнестического наблюдения за развитием детей в течение первого года жизни

Представленный алгоритм прогнозирования развития и тяжести перинатальных поражений головного мозга у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом, позволяет выявлять детей группы риска с целью усиления профилактических мер, направленных на предупреждение развития поражений головного мозга.

Анализ полученных результатов работы, выводы и практические рекомендации вытекают из поставленной цели и задач, полностью им соответствуют и не вызывают возражений.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат написан в соответствии с требованиями к его оформлению и полностью отражает основные положения диссертационной работы. Автореферат раскрывает основные положения диссертационного исследования.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Принципиальных замечаний к работе нет, имеющиеся технические недочеты не умаляют достоинств работы.

Вместе с тем имеются следующие вопросы к автору исследования:

1. Каково научное обоснование суммирования доз различных кардиотонических и вазопрессорных препаратов, сумма которых использовалась как фактор прогнозирования риска поражений нервной системы?

2. Каковы механизмы, повышающие риск внутрижелудочковых кровоизлияний при развитии системного воспаления?

#### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Добровольской Екатерины Игоревны на тему «Факторы риска и предикторы неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей с врождённой пневмонией и ранним неонатальным сепсисом» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по

определению ранних предикторов неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным сепсисом и разработка алгоритма прогнозирования развития и тяжести поражений головного мозга и неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей с врождённой пневмонией и/или ранним неонатальным, имеющей существенное значение для педиатрии и неонатологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. No0692/P, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Добровольская Екатерина Игоревна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент,  
доктор медицинских наук (3.1.21. Педиатрия),  
профессор, главный врач ГБУЗ "Детская  
городская клиническая больница  
им Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения  
г. Москвы",  
профессора кафедры госпитальной  
педиатрии им. академика В.А. Таболина  
РНИМУ им Н.И.Пирогова МЗ РФ



Чубарова Антонина Игоревна

« 29 » февраля 2024 г.

123001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15.  
+7 (499) 254-52-92  
dgkb13@zdrav.mos.ru