

ОТЗЫВ

официального оппонента

профессора кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Чугуновой Ольги Леонидовны на диссертацию Кубышкиной Анастасии Васильевны на тему: «Ранняя гормональная адаптация поздних недоношенных новорожденных», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность выполненного исследования

Представленная работа Кубышкиной А.В. посвящена очень важной проблеме современности – выхаживанию поздних недоношенных детей, а именно – определению особенностей гормонального статуса и его влияния на постнатальную адаптацию и последующее развитие поздних недоношенных новорожденных. Более трети поздних недоношенных, поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии, госпитализированы с респираторным дистрессом, а распространенность легочной гипертензии среди поздних недоношенных новорожденных в разы превышает этот показатель у доношенных, поэтому поздние недоношенные новорожденные нуждаются в специализированной помощи. Имеется связь поздней недоношенности и метаболического синдрома, ожирения, гипертонии, сахарного диабета 2 типа и хронической болезни почек (ХБП), развившихся в молодом возрасте. В настоящее время имеется недооценка возможности развития патологических состояний у поздних недоношенных, не разработаны специальные программы наблюдения и реабилитации поздних недоношенных новорожденных, что и определяет актуальность представляемой работы, посвященной оценке краткосрочных и долгосрочных последствий поздней недоношенности.

Научная новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Кубышкина Анастасия Васильевна впервые охарактеризовала проблему «поздней недоношенности» на региональном уровне – ведь две трети недоношенных детей в Воронежской области рождены на 34-36 неделе гестации. Установлены особенности гормонального статуса поздних недоношенных новорожденных в ранний неонатальный период: сниженный уровень ТЗ ($p < 0,001$), повышенный уровень ТТГ ($p < 0,001$), Т4 общего пуповинной крови ($p < 0,001$) и пониженная концентрация гормонов щитовидной железы на 4 сутки жизни по сравнению с детьми, рожденными в срок. Доказана связь гормонального статуса с кардиореспираторной адаптацией: дети, нуждающиеся в респираторной и кардиотонической терапии, имели сниженный уровень гормонов тиреоидной оси и кортизола пуповинной крови. Установлена связь между гипофункцией щитовидной железы в ранний неонатальный период и низким темпом физического развития на первом году жизни. Полученные данные являются новыми в плане выхаживания поздних недоношенных новорожденных. Представленные таблицы и рисунки наглядно подтверждают результаты исследования, выводы и практические рекомендации. Автором получено свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ «Калькулятор расчёта риска развития нарушений гормонального статуса у поздних недоношенных новорожденных» и свидетельство РФ о государственной регистрации базы данных «Параметры ранней адаптации поздних недоношенных новорожденных».

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

Автором диссертационной работы сформулирована цель исследования, направленная на определение особенностей гормонального статуса и его влияния на развитие поздних недоношенных новорожденных, разработке

рекомендаций по катamnестическому наблюдению детей с нарушенной ранней гормональной адаптацией.

Достижению цели исследования способствуют четко сформулированные задачи исследования. Для решения поставленных задач использованы современные методы обследования и адекватная статистическая обработка. Положения, выводы и практические рекомендации, представленные Кубышкиной А.В. в диссертации, основаны на достаточном количестве исследований. Полученные результаты исследования указывают на высокую научную и практическую значимость работы.

Основные положения диссертации отражены в 11 публикациях, в том числе 3 статьи в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 из которых входит в международную базу цитирования данных SCOPUS, зарегистрирована программа для ЭВМ «Калькулятор расчёта риска развития нарушений гормонального статуса у поздних недоношенных новорожденных» и база данных «Параметры ранней адаптации поздних недоношенных новорожденных». Материалы диссертационного исследования широко обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня, включая международный.

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

Результаты диссертационной работы Кубышкиной А.В. имеют высокую значимость для практического применения. На основании данных, полученных при изучении материнского анамнеза поздних недоношенных, рожденных в Воронежской области, выделены факторы риска поздних преждевременных родов, составлена «Шкала-опросник для оценки риска поздних преждевременных родов», рекомендованная к использованию врачам-акушерам-гинекологам для определения риска поздних преждевременных родов и принятия своевременных мер для возможного

продолжения беременности. В исследовании автор провела оценку гормонального статуса у поздних недоношенных новорожденных. Было определено, что при уровне Т4 свободного ниже 18,3 пмоль/л и Т3 ниже 1,51 нмоль/л на 4 сутки жизни повышается вероятность задержки постнатального роста, что требует дополнительного контроля нутритивного статуса и коррекции выявленных нарушений. Предложенный алгоритм позволяет выявить новорожденных с высоким риском нарушений гормонального статуса в ранний неонатальный период и выделить их в отдельную группу катамнестического наблюдения. Результаты работы используются в практической деятельности лечебных учреждений и внедрены в клиническую практику БУЗ ВО ВГКБСМП №10, родильный дом; БУЗ ВО ВОДКБ №1; БУЗ ВО ВРД №2, а также в учебном процессе кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Конкретные пути использования результатов исследования планируются в области педиатрии, неонатологии, и при обучении студентов, ординаторов и аспирантов в медицинских ВУЗах, а также – врачей на кафедрах последипломного образования.

Оценка содержания диссертации

Диссертация написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 151 источник, из которых 32 отечественных и 119 зарубежных. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 25 рисунками. Представлено 2 приложения.

Во введении диссертант описывает актуальность темы, ставит цель и задачи, указывает степень разработанности темы научного исследования.

В главе «Обзор литературы» автор стилистически грамотно представляет современные данные о поздних недоношенных новорожденных, особенностях их постнатальной адаптации и последующего развития. Обзор написан хорошим литературным языком.

В главе «Материалы и методы исследования» Кубышкина А.В. представила проведенное ретроспективное и проспективное исследование, включившее 2194 ребенка в возрасте от рождения до 1 года. Подробно дана характеристика детей основной группы, состоявшей из 105 новорожденных с гестационным возрастом 34-36 недель (поздние недоношенные новорожденные), и группы сравнения, куда вошли 20 доношенных новорожденных с неосложненным течением раннего неонатального периода. Автор составляла дизайн и программу исследований, самостоятельно наблюдала пациентов, принимала участие в лабораторных исследованиях. Результаты основаны на достаточном материале. Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 2.6.5 (ООО "Статтех", Россия). Статистическая обработка включала параметрические и непараметрические методы. Оценка диагностической значимости количественных признаков проведена методом ROC-анализа.

В главе, посвященной обсуждению собственных результатов, автором представлены данные о доле поздних недоношенных в Воронежской области (69,8%-70,4% в структуре преждевременно рожденных младенцев), подробно дана характеристика детей основной группы (поздние недоношенные дети) и группы сравнения (доношенные с неосложненным течением раннего неонатального периода). Внутриутробная гипоксия и асфиксия существенно влияют на течение раннего адаптационного периода у новорожденных. Изучена связь маркеров перенесенной внутриутробной гипоксии и асфиксии с показателями ранней гормональной адаптации новорожденных. В качестве маркеров внутриутробной гипоксии и асфиксии традиционно выступают оценка по шкале Апгар, уровень лактата пуповинной крови. Приведены сравнительные параметры ранней гормональной адаптации в группах исследования. Результаты этих исследований описаны поэтапно: определялся уровень гормонов тиреоидной оси и оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники у новорожденных двух групп (основной и сравнения) в пуповинной крови и на 4 сутки жизни. Установлены достоверные изменения определенных

показателей гормонального статуса, которые могут иметь диагностическое значение в плане выхаживания поздних недоношенных. Новорожденные, нуждающиеся в респираторной терапии, имели сниженный уровень Т3, Т4 свободного (св.), кортизола пуповинной крови, на 4 сутки жизни отмечено снижение Т4 св. и повышение кортизола. Дети, нуждающиеся в кардиотонической поддержке, имели снижение уровня Т3, Т4 св., кортизола пуповинной крови, на 4 сутки отмечено снижение уровня Т4 св. ROC-анализ подтвердил тесную связь функционального состояния эндокринной системы новорожденного с потребностью в интенсивной терапии. Наиболее значимо респираторный и гемодинамический статус поздних недоношенных новорожденных связан с уровнем Т3 и Т4 св. пуповинной крови. Результаты исследования проиллюстрированы таблицами и рисунками.

Заключение представляет сравнение полученных результатов с литературными данными, содержит ответы на поставленные вопросы. Выводы логичны, полностью отражают результаты работы и соответствуют поставленным цели и задачам.

Автореферат и опубликованные работы полностью передают содержание проведенного исследования и его результаты.

В рамках дискуссии автору предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Вы указываете в практических рекомендациях: «При уровне Т4 св. ниже 18,3 пмоль/л и Т3 ниже 1,51 нмоль/л на 4 сутки жизни повышается вероятность задержки постнатального роста, что требует дополнительного контроля нутритивного статуса и коррекции выявленных нарушений». Что бы Вы предложили в плане дополнительной терапии?
2. Вы можете сравнить уровень смертности у детей, родившихся на 34-36 неделе гестации (с низкой массой тела) по сравнению с доношенными новорожденными и с недоношенными, родившимися с очень низкой массой тела?

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

Диссертационная работа Кубышкиной Анастасии Васильевны на тему: «Ранняя гормональная адаптация поздних недоношенных новорожденных», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Логвиновой Ии Ивановны, 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, а именно оптимизация выхаживания и катамнестического наблюдения поздних недоношенных новорожденных в результате определения влияния гормонального статуса на постнатальную адаптацию и последующее развитие детей, рожденных на 34-36 неделе гестации.

Диссертационная работа по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 26.01.2023г. №101), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кубышкина А.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент

профессор кафедры госпитальной педиатрии

им. академика В.А. Таболина п/ф

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

30 мая 2023

 Чугунова Ольга Леонидовна

Подпись профессора Чугуновой О.Л. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Минздрава России

кандидат медицинских наук, доцент

 Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России). 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7(495) 434-14-22, +7 (495) 434-03-29, эл. почта: rsmu@rsmu.ru