

## ОТЗЫВ

официального оппонента Сахаровой Елены Станиславовны  
д.м.н. главного научного сотрудника отделения неонатологии и патологии детей  
раннего возраста обособленного структурного подразделения «Научно-  
исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени  
академика Ю.Е. Вельтищева», профессора кафедры госпитальной педиатрии №2  
педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава  
России 125412, Российская Федерация, г. Москва, ул. Галдомская, д. 2; Телефон: +7  
(916) 674-93-40, e-mail: [esaharov@yandex.ru](mailto:esaharov@yandex.ru), официальный сайт: <http://www.pedklin.ru>

по диссертации Будаловой Анастасии Владимировны на тему: «Клинико-  
лабораторные особенности формирования и прогноза геморрагических нарушений у  
глубоко недоношенных новорожденных», представленную к защите на соискание  
ученой степени

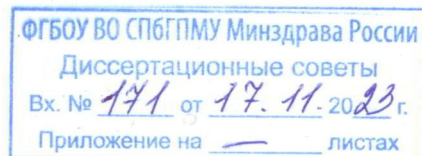
кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия

### Актуальность исследования

Диссертационная работа Будаловой Анастасии Владимировны, посвящена актуальной проблеме - изучению состояния здоровья глубоко недоношенных новорожденных. Совершенствование методик стабилизации состояния и выхаживания этой категории пациентов является крупной медико-социальной проблемой, так как морфофункциональная незрелость жизненно важных систем недоношенных детей обуславливает высокий риск развития у них состояний, осложняющих течение неонатального периода. Геморрагические нарушения, включая развитие внутрижелудочковых кровоизлияний, нередко приводят к формированию хронической патологии и инвалидизации детского населения, являются одной из причин младенческой смертности. Разработка способов прогнозирования развития этих нарушений позволяет обеспечить персонализированный подход к медицинскому сопровождению глубоко недоношенных новорожденных и улучшить показатели здоровья и качества жизни у этой категории пациентов.

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

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования Будаловой А.В. определяются достаточным количеством клинических наблюдений, использованием современных высокоинформативных методов лабораторно-инструментальных исследований, адекватной статистической обработкой полученных результатов.





Дизайн исследования, методический подход соответствует поставленным цели и задачам работы, которые сформулированы четко. Заключение и выводы логически обоснованы, вытекают из содержания диссертации, отражают основные полученные фактические результаты. Цель, поставленная автором, достигнута в полной мере.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии со стандартом и его содержание соответствует положениям диссертации. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет.

Материалы диссертации представлены и доложены на многочисленных научно-практических конференциях, в том числе с международным участием. Теоретические положения и практические рекомендации диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры акушерства, гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Автором получен 1 патент на изобретение и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. По результатам диссертационной работы опубликовано 20 печатных работ, из них 5 – в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных.

Результаты проведенных исследований внедрены в работу отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных стационара клиники ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

#### **Научная новизна**

Автором выделены морфофункциональные особенности показателей тромбоцитов венозной крови у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста, массы тела при рождении, наличия геморрагических нарушений. Установлено, что дети ЭНМТ в сравнении с детьми ОНМТ имеют в крови более высокую концентрацию тромбоцитов (PLT), тромбокрита (PCT), среднего объема тромбоцитов (MPV), ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW), и концентрации больших форм тромбоцитов (Large-Plt), а глубоко недоношенные новорожденные ОНМТ в сравнении с новорожденными НМТ имеют более низкие значения концентрации тромбоцитов (PLT), тромбокрита (PCT) и концентрации больших форм тромбоцитов (Large-Plt). У глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями установлена меньшая концентрация тромбоцитов в крови (PLT) и повышенное содержание тромбоцитов с большей средней концентрацией компонентов тромбоцитов (MPC), а при развитии



внутрижелудочковых кровоизлияний: меньшие показатели тромбокриты (PCT) и повышенные параметры средней концентрации компонентов тромбоцитов (MPC).

Впервые установлена роль гранулярности тромбоцитов в формировании внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных.

Впервые описаны полиморфизмы генов, контролирующих основные звенья системы гемостаза и показано, что сочетанное присутствие в генотипе гетерозиготных вариантов генов *F2* и *F13* повышают риск формирования геморрагических нарушений, а сочетанное присутствие в генотипе «негативных» аллелей генов *F13*, *FGB*, *PAI-1*, *ITGB3-b3*, *ITGA2-a2* ассоциировано с повышенным риском развития внутрижелудочковых кровоизлияний.

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

Диссертационная работа Будаловой А.В. имеет большое значение как для науки, так и для практики. Проведение комплексного обследования 132 глубоко недоношенных новорожденных позволило уточнить факторы риска формирования геморрагических нарушений, ретроспективный анализ данных историй развития 29 глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК III-IV степени, помог выделить факторы риска формирования тяжелых ВЖК. Полученные референтные значения параметров тромбоцитов при обследовании доношенных новорожденных: PLT: 171,0 - 412,0×10<sup>3</sup>кл/мкл, PCT: 0,17 - 0,30 %, MPV: 7,2 - 10,5 фл, PDW: 50,7 - 70,8 %, MPC: 23,3 - 27,7 г/дл, MPM: 1,79 - 2,26 г/дл, Large-Plt: 3,0 - 11,0 ×10<sup>3</sup> кл/мкл., позволили внедрить их в практическую работу.

Так же в ходе исследования были установлены факторы определяющие морфофункциональные особенности тромбоцитов в общей группе глубоко недоношенных новорожденных, без геморрагических нарушений.

Полученные данные дополняют знания о факторах риска формирования геморрагических нарушений, в том числе и внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных и механизмах их формирования. Способ прогнозирования развития внутрижелудочковых кровоизлияний (Патент на изобретение № 2778301) и программа для ЭВМ «Прогнозирование риска развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных (нейронная сеть)» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022664020), рекомендованы к внедрению в работу отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных, что поможет практикующему врачу своевременно выявлять детей группы риска по формированию геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных и обеспечить персонализированный подход к ранней профилактике и

лечению. Для более детального изучения и оценки состояния тромбоцитарного звена гемостаза, рекомендовано проводить исследование индексов тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных из венозной крови на автоматическом гематологическом анализаторе с использованием метода проточной цитометрии.

#### **Личный вклад соискателя**

Будаловой Анастасией Владимировной проведено изучение и систематизация данных литературы по теме диссертации, определены цель и задачи исследования, выполнена рандомизация пациентов, удовлетворяющая критериям включения в исследование. Диссертант лично участвовал в выполнении и интерпретации результатов клинических и инструментальных методов исследований, самостоятельно проводил статистическую обработку полученных данных. Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора. Личный вклад автора является определяющим и составляет более 80%.

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

Содержание работы позволяет судить об обоснованности научных положений и выводов, сделанных диссертантом в соответствии с поставленными задачами. Работа представлена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственного исследования, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 70 отечественных и 73 иностранных источника. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 20 рисунками. Материалы диссертации изложены четко, лаконично, подвергнуты тщательному анализу.

Во введении автор обосновала актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования. Цель работы определена четко, задачи исследования (4) соответствуют цели, четко сформулированы, методически обоснованы.

Глава 1 отражает современные представления о формировании геморрагических нарушений у новорожденных по данным отечественных и зарубежных авторов. Представлены данные об факторах риска развития геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных, морфофункциональных особенностях тромбоцитов, и



факторах их определяющих, а также полиморфизме генов основных звеньев системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» посвящена методикам и программе исследования, подробно описаны группы наблюдения, четко обоснованы этапы научного исследования. Для решения поставленных в работе задач использован современный комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования. Для оценки и интерпретации полученных результатов автором использованы современные методы статистической обработки данных, основанные на положениях доказательной медицины, с применением компьютерного анализа и интегрированного пакета прикладных программ Statistica for Windows, версия 13.0.

Глава 3. Вызывает интерес материал, посвященный характеристике данных социально-биологического анамнеза, течения беременности и родов у матери новорождённых, также состояния здоровья детей с геморрагическими нарушениями, в том числе и ВЖК в неонатальном периоде. Диссертант установила факторы риска формирования геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных, наиболее значимыми из которых являются: истмико-цервикальная недостаточность (ОШ=3,94), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ОШ=3,23), развитие дистресса плода с изменением ЧСС (ОШ=2,96), проведение ИВЛ в родильном зале (ОШ=4,21), экстремально низкая масса тела при рождении (ОШ=3,25), использование дополнительного кислорода при стабилизации состояния в родильном зале (ОШ=3,03), потребность в введении экзогенного сурфактанта (ОШ=2,97), состояние крайней степени тяжести при рождении (ОШ=2,93). Уточнила факторы риска развития ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных: наличие хронической внутриутробной гипоксии плода (ОШ=2,31); отсутствие самостоятельного дыхания при рождении (ОШ=3,88), проведение ИВЛ в родильном зале (ОШ=2,61) с более высокими значениями пикового давления. Установила особенности течения раннего неонатального, постнеонатального и неонатального периодов у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия у новорожденных геморрагических нарушений. Выделила особенности электролитного обмена у детей с геморрагическими нарушениями, в том числе и с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, а именно более высокие значения уровня общего кальция в крови.

В 4 главе Анастасией Владимировной установлены морфофункциональные особенности тромбоцитов как в общей группе глубоко недоношенных новорожденных, так и в зависимости от формирования у них геморрагических нарушений, в том числе и ВЖК, установлено прогностическое значение гранулярности тромбоцитов в формировании



внутрижелудочковых кровоизлияний. Установлены отличительные особенности индексов тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями и без таковых. Предложены референтные значения параметров тромбоцитов для автоматического гематологического анализатора, у доношенных новорожденных. Детально разобраны факторы определяющие особенности тромбоцитарного звена гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных, в том числе и с применением корреляционного анализа. Особое внимание заслуживает проведенный ретроспективный анализ данных историй развития 29 глубоко недоношенных новорожденных с ВЖК III-IV степени, который позволил выделить факторы способствующие формированию тяжелых ВЖК, особенности параметров тромбоцитов у данной категории пациентов, что позволило спроектировать программу для прогнозирования развития тяжелых ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных.

Глава 5 посвящена изучению полиморфизма генов основных звеньев системы гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных, детальный анализ полиморфизма генов протромбина, фибриногена, фибрин стабилизирующего фактора, антагониста тканевого активатора плазминогена и тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фибриногену позволил установить роль сочетанного присутствия «негативных» аллелей данных генов в формировании геморрагических нарушений, в том числе и ВЖК у глубоко недоношенных новорожденных.

Представленные в работе способы прогнозирования развития ВЖК различной степени тяжести у глубоко недоношенных новорожденных, позволяют как можно раньше начать профилактику и обеспечить персонализированный подход к лечению данной категории пациентов.

В 6 главе автор анализирует и обобщает полученные результаты. Проведенный автором детальный анализ морфофункциональных особенностей параметров тромбоцитов у глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста, массы тела при рождении, наличия геморрагических нарушений, а так же в зависимости от факторов определяющих особенности индексов тромбоцитов, позволил установить особенности тромбоцитарного звена гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных, что несет несомненный вклад в понимание и дополнение формирования геморрагических нарушений у этой наиболее уязвимой категории пациентов.

Выводы и практические рекомендации диссертации соответствуют цели и задачам исследования, логично вытекают из представленных в работе данных. Автореферат полностью соответствует материалам диссертации.

Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет.

## Заключение

Диссертационная работа Будаловой Анастасии Владимировны на тему: «Клинико-лабораторные особенности формирования и прогноза геморрагических нарушений у глубоко недоношенных новорожденных», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия в Диссертационный совет 21.2.062.02 при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, является законченным научным исследованием, в котором содержится новое решение актуальной научно-практической задачи по изучению особенностей тромбоцитов и полиморфизма генов, контролирующих гемостаз, у глубоко недоношенных новорожденных для прогнозирования геморрагических нарушений, в том числе внутричерепных кровоизлияний, что имеет важное значение для науки и практического здравоохранения.

Диссертационная работа Будаловой Анастасии Владимировны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.21 – Педиатрия.

### Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры госпитальной  
педиатрии №2 госпитальной педиатрии,  
главный научный сотрудник отделения  
неонатологии и патологии детей раннего  
возраста Обособленного структурного  
подразделения «Научно-исследовательский  
клинический институт педиатрии и детской  
хирургии имени академика Ю. Е.  
Вельтищева» федерального  
государственного автономного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Российский национальный



исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Сахарова Елена  
Станиславовна

Подпись доктора медицинских наук  
Сахаровой Е.С. удостоверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им.  
Н.И. Пирогова

Министерства Здравоохранения  
Российской Федерации, к.м.н., доцент

Демина Ольга Михайловна

Контактная информация:

ОСП «НИКИ педиатрии и детской  
хирургии им Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ  
ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»  
Минздрава России

125412, Российская Федерация, г. Москва,  
ул. Талдомская, д. 2; Телефон: +7 (916) 674-  
93-40, e-mail: [esaharov@yandex.ru](mailto:esaharov@yandex.ru)

«01» 11 2023 г.