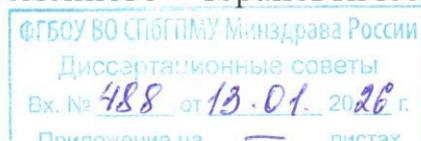


## ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского Казанской государственной медицинской академии - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Сафиной Асии Ильдусовны на диссертационную работу Юрцевой Анастасии Александровны «Нарушения функции почек у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в раннем неонатальном периоде: диагностика и подходы к терапии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, представленную в диссертационный совет 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

### Актуальность темы диссертационной работы

Ранний неонатальный период представляет собой критический этап адаптации новорожденного к внеутробной жизни. У недоношенных детей вследствие незрелости органов и ограниченных компенсаторных резервов, а также в случае воздействия неблагоприятных перинатальных факторов, в постнатальном периоде возможно быстрое развитие и прогрессирование различных патологических состояний с развитием синдрома полиорганной недостаточности и острого повреждения почек. Это может быть причиной как повышенного риска летального исхода, так и приводить к развитию хронической болезни почек в последующем. Проблема острого повреждения почек (ОПП) особенно у недоношенных новорожденных остаётся чрезвычайно актуальной, поскольку именно в этой категории новорожденных имеется высокий риск развития ОПП, отмечаются сложности диагностики, отсутствуют унифицированные алгоритмы ведения и подходы к лечению. Создание и внедрение эффективных методов раннего выявления и оценки риска осложнений имеет важнейшее значение для своевременного терапевтического



вмешательства при ОПП у недоношенных для улучшения прогноза. Актуальность темы диссертационного исследования Юрцевой А.А. не вызывает сомнений и обусловлена необходимостью оптимизации подходов диагностики и терапии острого повреждения почек у недоношенных новорожденных.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в работе, сформулированы четко на основании данных, полученных в ходе выполнения работы. Достаточный объем клинического материала, понятный дизайн исследования, применение актуальных методов статистического анализа обеспечивают обоснованность полученных данных, а также выводов, положений и рекомендаций, сформулированных на их основе.

Исследование Юрцевой А.А. было основано на результатах обследований, проведенных с участием 100 недоношенных новорожденных с весом при рождении до 1500 гр., включая 28 недоношенных основной группы с диагностированным ОПП и 72 недоношенных новорожденных группы сравнения, не имеющих диагноза ОПП.

Не вызывают сомнений научные положения, выносимые автором на защиту, организация работы с достаточным количеством клинических наблюдений. Для обработки полученных данных автор использовал современные методы статистического анализа, поэтому сформулированные выводы являются аргументированными, полностью соответствуют цели и задачам исследования. На основании полученных результатов диссертационной работы автор научно обосновал, разработал и предложил четкие практические рекомендации, которые, несомненно, имеют прикладное значение.

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

Результаты диссертационной работы Юрцевой А.А. основаны на достоверных данных, соответствующих установленным целям, задачам, дизайну исследования, а также корректном статистическом анализе полученных результатов с использованием актуального программного обеспечения.

Достоверность результатов определяется достаточным количеством обследуемых пациентов, объемом выполненных клинических и лабораторно-инструментальных исследований, с включением специальных методов для оценки иммунологического статуса, направленных на достижение поставленной цели. Цели и задачи сформулированы четко.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования логично вытекают из полученных результатов, соответствуют целям и задачам, являются аргументированными.

Научная новизна диссертационной работы определяется комплексным подходом к изучению острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с весом <1500 гр. В ходе диссертационного исследования были установлены клиничко-лабораторные критерии ОПП, характерные для данной возрастной группы и массы тела до 1500 г., были выделены основные факторы риска развития нарушений функции почек в раннем неонатальном периоде. Значительным достижением является разработка и верификация математической модели прогнозирования риска, обладающей высокой чувствительностью и специфичностью. Впервые было предложено использование уровня  $\beta$ 2-микроглобулина как маркера, уровень которого выше порогового, ассоциируется с летальными исходами. Впервые был предложен алгоритм диагностики и мониторинга острого повреждения почек с учётом динамики биомаркеров в первые 7 суток жизни.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в работе, сформулированы четко на основании данных, полученных в ходе выполнения работы. Достаточный объем клинического материала, понятный дизайн исследования, применение актуальных методов статистического анализа обеспечивают обоснованность полученных данных, а также выводов, положений и рекомендаций, сформулированных на их основе.

Не вызывают сомнений научные положения, выносимые автором на защиту, организация работы с достаточным количеством клинических наблюдений. Для обработки полученных данных автор использовал современные методы статистического анализа, поэтому сформулированные выводы являются аргументированными, полностью соответствуют цели и задачам исследования.

На основании полученных результатов диссертационной работы автор научно обосновал, разработал и предложил четкие практические рекомендации, которые, несомненно, имеют прикладное значение.

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

Диссертационная работа Юрцевой Анастасии Александровны представляет собой оригинальное исследование, имеющее существенное значение для науки и практики. Результаты, полученные в ходе исследования, существенно дополняют современные представления о развитии острого повреждения почек у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде. Работа вносит значимый вклад в теоретическое понимание патофизиологических механизмов нарушений функции почек и раскрывают влияние ключевых перинатальных факторов на формирование ОПП. Это способствует проведению своевременных и адекватных лечебных мероприятий, что существенно снижает частоту осложнений и летальных исходов. Разработанный алгоритм диагностики

острого повреждения почек у недоношенных новорожденных внедрен в практическую работу отделения реанимации новорожденных, патологии недоношенных и новорожденных детей ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» г. Дзержинск, Нижегородская область. Материалы диссертационного исследования используются в педагогическом процессе для обучения клинических ординаторов по специальности педиатрия и неонатология, а так же врачей-неонатологов и педиатров на кафедре факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава Российской Федерации.

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

Диссертационное исследование Юрцевой Анастасии Александровны соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, относящейся к области науки 3. Медицинские науки, группе научных специальностей - 3.1. Клиническая медицина. Тематика диссертационного исследования посвящена улучшению диагностики и терапии острого повреждения почек у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде. Разработан алгоритм диагностики и коррекции терапии острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с весом до 1500 г. при рождении на первой неделе жизни на основании определения наиболее информативных клинико-лабораторных критериев.

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

По результатам исследования автором опубликовано 7 печатных работ, включая 4 научные статьи отражающие основные результаты диссертации - в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus.

## Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Юрцевой А.А. оформлена в соответствии с требованиями ГОСТа и имеет классическую структуру, включающую введение, литературный обзор, описание материалов и методов исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение и выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Диссертация изложена на 132 страницах компьютерного текста, содержит 12 рисунков и 32 таблицы. Список литературы представлен 120 источниками, из которых 20 отечественных и 100 зарубежных авторов. Главы представляют собой самостоятельные разделы исследования, логично связаны между собой.

В обзоре литературы описаны современные взгляды на этиологию, патогенез развития острого повреждения почек у новорожденных, в том числе недоношенных. Представлены результаты международных исследований по диагностике почечного повреждения у новорожденных. Описаны лабораторные маркеры, используемые в педиатрической практике, для диагностики исследуемой патологии. Проанализированы отечественные и зарубежные исследования, посвященные диагностике и терапии острого повреждения почек у недоношенных новорожденных.

Вторая глава диссертационной работы включает в себя описание дизайна исследования, материалов, методов, используемых в этой работе. Дана характеристика групп детей, включенных в исследование. Диссертантом подробно описаны лабораторные и инструментальные методы обследования, проводимые у включенных в исследование недоношенных новорожденных. Для достижения поставленной цели и задач, диссертант Юрцева А.А. использовала современные методы статистической обработки данных. Объем выборки позволяет полученные результаты считать достоверными.

В третьей главе детально представлены факторы риска, способствующие развитию острого повреждения почек у недоношенных новорожденных. Осуществлена всесторонняя оценка проводимой в первые семь суток жизни интенсивной терапии, включая анализ влияния различных режимов респираторной поддержки, параметров и длительности искусственной вентиляции лёгких на формирование почечной дисфункции. Отдельно рассмотрено значение объёма инфузионной нагрузки, применения кардиотонических средств и антибактериальных препаратов, в том числе нефротоксичных, в возникновении исследуемой патологии. С использованием прогностической модели и анализа ROC-кривых выделен спектр наиболее значимых факторов риска острого почечного повреждения у недоношенных: низкая оценка по шкале Апгар при рождении, суммарный балл более 30 по шкале NTISS, наличие тяжёлой преэклампсии у матери, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, выраженная степень недоношенности, экстремально низкая масса тела при рождении, а также родоразрешение путём экстренного кесарева сечения. Показано, что у детей, находившихся на инвазивной искусственной вентиляции лёгких, получавших кардиотоническую терапию и нефротоксичные антибиотики, острое повреждение почек формировалось достоверно чаще, что подчёркивает необходимость взвешенного подхода к проведению интенсивной терапии в данной группе пациентов.

В четвёртой главе подробно проанализирована динамика изменений уровней ключевых биомаркеров: креатинина, цистатина С и  $\beta$ 2-микроглобулина у недоношенных новорожденных в течение первых семи дней жизни. Особое значение получил  $\beta$ 2-микроглобулин, который проявил себя как наиболее ранний и информативный маркер для диагностики острого повреждения почек у данной группы пациентов. Установлена статистически значимая прямая корреляция между повышенным уровнем  $\beta$ 2-микроглобулина, риском развития ОПП и вероятностью летального исхода, что подчёркивает высокую прогностическую ценность этого показателя.

Исходя из этих данных, диссертантом Юрцевой А.А, разработан алгоритм диагностики и мониторинга острого повреждения почек, который учитывает совокупность факторов риска, проводимую интенсивную терапию, а также предусматривает регулярный контроль уровня  $\beta$ 2-микроглобулина в моче. Этот подход позволяет своевременно выявлять пациентов из группы высокого риска и принимать обоснованные терапевтические решения, что способствует снижению летальности и улучшению клинических исходов.

Глава «Заключение» содержит обобщение и анализ полученных данных, они рассматриваются в сравнении с результатами других исследований, посвященных изучению острого повреждения почек у недоношенных новорожденных. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из поставленных задач и соответствуют основному положению диссертации, полностью отражают результаты исследования. Практические рекомендации сформулированы четко и применимы в клинической практике.

Результаты исследований иллюстрированы таблицами, рисунками.

Таким образом, диссертационная работа Юрцевой Анастасии Александровны является самостоятельным научным трудом, посвященным изучению факторов риска и ранней диагностике острого повреждения почек у недоношенных новорожденных с весом менее 1500 гр.

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

Автореферат Юрцевой А.А. детально отражает содержание диссертационного исследования, полностью соответствует основным положениям и выводам, изложенным в диссертации. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

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

Диссертационная работа Юрцевой А.А. представляет собой исследование с научной новизной и научно-практической значимостью. Проведенное исследование отличается высоким уровнем методологии, включающим глубокий анализ и интерпретацию полученных результатов. К достоинствам рецензируемой диссертации относится комплексный подход к изучаемой проблеме, решению поставленных задач с использованием современных клинических и лабораторных методов, применением высокоинформативных методов статистического анализа. Работа написана грамотным литературным научным языком, хорошо иллюстрирована. Содержание и оформление диссертации не вызывают принципиальных замечаний. Имеющиеся отдельные стилистические погрешности не влияют на достоинства данной работы, ее научной и практической значимости.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. При необходимости ограничения нефротоксичных антибиотиков, на какие препараты Вы бы рекомендовали переходить или, возможно титровать дозу нефротоксичных с учетом СКФ и/или уровня  $\beta_2$ -микроглобулина?

2. Как влияла белковая нагрузка (уровень парентерального потребления аминокислот) на функцию почек у недоношенных и риск развития ОПП (если есть такие данные)?

## **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Юрцевой Анастасии Александровны на тему «Нарушения функции почек у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в раннем неонатальном периоде: диагностика и подходы к терапии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершенной научно-

