

ОТЗЫВ

официального оппонента

профессора кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства 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 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», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность выполненного исследования

Представленная работа Юрцевой А.А. посвящена актуальной проблеме педиатрии и медицины в целом – развитию нарушений функции почек, включая острое повреждение почек (ОПП) у недоношенных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), осложняющих течение раннего неонатального периода и влияющих на исход заболевания. Вопросам ранней диагностики нарушений функции почек у новорожденных, подходам к терапии ОПП у недоношенных в раннем неонатальном периоде и посвящена представленная работа.

Согласно данным литературы, до 50% недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ переносят хотя бы один эпизод ОПП за время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Несмотря на то, что в настоящее время не существует радикального лечения ОПП, его своевременное выявление необходимо для минимизации потенциальных осложнений и уменьшения долгосрочных последствий ОПП. В то же время, ранняя диагностика нарушений функции почек затруднена.

Все вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования. Выявление всех факторов риска и применение современных методов диагностики нарушений функции почек позволит разработать алгоритм ведения недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ в раннем неонатальном периоде в условиях ОРИТН, что и определяет актуальность представляемой работы.

Научная новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Юрцева Анастасия Александровна разработала математическую модель риска развития ОПП у новорожденных ОНМТ и ЭНМТ с учетом антенатальных и интранатальных факторов. Созданная математическая модель обладает высокой чувствительностью (81,9%) и приемлемой специфичностью (61,0%).

Автором впервые определена роль β 2-микроглобулина в моче, как маркера риска развития летального исхода у недоношенных с диагностированным ОПП в раннем неонатальном периоде и выявлен его критический уровень

Разработан алгоритм диагностики и коррекции терапии ОПП у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде с определением β 2-микроглобулина в моче.

Полученные данные являются новыми в плане разработки алгоритма диагностики и ведения недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ, развивших ОПП в раннем неонатальном периоде.

Представленные таблицы и рисунки наглядно подтверждают результаты исследования, выводы и практические рекомендации.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных научных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Минобрнауки России для публикации материалов диссертационных исследований – 4.

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

Автором диссертационной работы сформулирована цель исследования: оптимизировать алгоритм ранней диагностики острого повреждения почек и коррекции терапии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела на первой неделе жизни на основании комплексной оценки функций почек.

Достижению цели исследования способствуют четко сформулированные задачи исследования. Для решения поставленных задач использованы современные методы обследования и статистическая обработка данных. Положения, выводы и практические рекомендации, представленные Юрцевой А.А. в диссертации, основаны на достаточном количестве исследований - обследовано 100 недоношенных новорожденных, соответствующих критериям включения и невключения, из которых основную группу составили 28 пациентов с диагностированным ОПП, группу сравнения – 72 пациента, не имеющих диагноза ОПП. Проводились общепринятые и специальные методы исследования. Полученные результаты исследования указывают на высокую научную и практическую значимость работы.

Научные положения обоснованы результатами, полученными из тщательно организованной работы с репрезентативной выборкой и применением современных статистических методов.

Основные положения диссертации отражены в 7 публикациях, в том числе 4 статьи в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Материалы диссертационного исследования широко обсуждены на научно-практических конференциях Всероссийского и международного уровней.

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

Результаты диссертационной работы Юрцевой Анастасии Александровны имеют высокую значимость для практического применения. На основании данных, полученных при всестороннем обследовании недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ, находящихся в ОРПН, была разработана тактика ведения на первой неделе жизни детей, развивших нарушение функции почек, включая ОПП, направленная на повышение их выживаемости, предупреждение дальнейшего прогрессирования повреждения почек и улучшения прогноза жизни и здоровья пациента.

Работа выявляет ключевые перинатальные факторы риска ОПП: инфекции женских тазовых органов, гестационный возраст менее 29 недель, экстремально низкая масса тела, родоразрешение посредством кесарева сечения, а также применение нефротоксичных антибиотиков при интенсивной терапии.

Автором была создана математическая модель прогнозирования риска развития ОПП у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ с учетом антенатальных и интранатальных факторов, обладающая высокой чувствительностью (81,9%) и приемлемой специфичностью (61,0%).

Был определен уровень маркера β 2-микроглобулина в моче в 9,43 мг/л, превышение которого ассоциируется с повышенным риском летального исхода.

Результаты работы используются в практической деятельности лечебных учреждений, внедрены в лечебно-диагностическую работу отделения реанимации новорожденных, патологии недоношенных и новорожденных детей ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» г. Дзержинск, Нижегородская область. Основные материалы и положения работы используются при обучении студентов пятого и шестого курса педиатрического факультета, клинических ординаторов и врачей-неонатологов и педиатров на кафедре факультетской и поликлинической

педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава Российской Федерации.

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

Оценка содержания диссертации

Диссертация написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы и библиографического указателя, включающего 120 источников, из которых 20 отечественных и 100 зарубежных. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 12 рисунками.

Во введении Юрцева А.А. представляет актуальность темы, ставит цель и задачи, указывает степень разработанности темы научного исследования. Представлены современные научные данные о распространённости заболевания, его патогенезе и влиянии на исходы у новорожденных. Подробно рассмотрены существующие методы диагностики нарушения функции почек у детей, включая использование биомаркеров (цистатин С, β 2-микроглобулин), а также клинические оценочные шкалы.

В главе «Обзор литературы» автор стилистически грамотно описывает современные тенденции в неонатальной нефрологии, представления об ОПП у новорожденных и обосновывает необходимость дальнейших исследований. Обзор написан хорошим литературным языком, тема раскрыта.

В главе «Материалы и методы исследования» описывается дизайн исследования. Диссертант представила проведенное обследование 100 недоношенных новорожденных, 28 из которых развили ОПП и составили основную группу, а 72 ребенка без ОПП – группу сравнения. Средний срок

гестации составил 23 недели 1 день \pm 3 дня. Подробно дана характеристика детей основной группы, определены критерии включения и исключения. Детально описаны методики определения уровней цистатина С и β 2-микроглобулина, инструменты статистической обработки, включая корреляционный анализ и бинарную логистическую регрессию, применённые для выявления факторов риска и построения прогностической модели.

В третьей главе автором выделены ключевые перинатальные факторы риска ОПП: инфекционные заболевания женских тазовых органов, преждевременный гестационный возраст (<29 недель), экстремально низкая масса тела и кесарево сечение. Проанализировано влияние интенсивной терапии, особенно использования нефротоксичных антибиотиков и респираторной поддержки, на развитие повреждения почек. Показано, что агрессивная терапия повышает риск неблагоприятного исхода, что требует осторожного подхода к её назначению.

В четвертой главе подробно рассмотрена динамика уровней биомаркеров креатинина, цистатина С и β 2-микроглобулина в первые сутки и последующие дни жизни новорожденных. Установлена статистически значимая прямая корреляция между уровнем β 2-микроглобулина в моче и риском летального исхода, что свидетельствует о высокой прогностической ценности этого маркера. Выявление концентрации β 2-микроглобулина в моче равной или превышающей 9,43 мг/л должно расцениваться как негативный признак, связанный с высоким риском летального исхода. В этом случае необходимо вести пациента как угрожаемого по летальному исходу. На основании полученных результатов автором разработан алгоритм диагностики и мониторинга ОПП, который включает регулярное измерение β 2-микроглобулина для раннего выявления повреждения почек и оценки тяжести состояния. Данный алгоритм способствует своевременному выделению группы новорожденных высокого риска развития нарушения

функции почек и разработке эффективных терапевтических мероприятий, что позволяет снизить летальность и улучшить прогноз.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации, осуществлялось на всех этапах работы. Юрцева А.А. участвовала в анализе литературных источников, постановке цели и определении задач, идеи и дизайна исследования, выборе методов исследования, клиническом обследовании пациентов с последующей интерпретацией полученных результатов, анализе результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, формировании базы данных, статистической обработке результатов, написании диссертации. Все мероприятия по анализу и оценке результатов, формулировке выводов и рекомендаций осуществлялись лично диссертантом. Автором самостоятельно подготовлены и представлены результаты исследования в печатных материалах и устных докладах.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием методов непараметрического анализа. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых.

Результаты исследования проиллюстрированы таблицами и рисунками. Заключение представляет сравнение полученных результатов с литературными данными, содержит ответы на поставленные вопросы. В заключении диссертации автором приведен анализ всей исследовательской работы и логически сформулированы выводы и практические рекомендации. Выводы логичны, полностью отражают результаты работы и соответствуют поставленным цели и задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные положения, результаты и выводы, дает полное

представление о работе. Оформление автореферата соответствует общепринятым нормам.

Замечания по диссертационной работе и вопросы к диссертанту

Принципиальных замечаний нет.

В рамках дискуссии автору предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Какое примерно количество новорожденных в год получает заместительную почечную терапию (перитонеальный диализ) в отделениях реанимации новорожденных и патологии недоношенных и новорожденных детей ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» г. Дзержинск, Нижегородская область?
2. Наблюдали ли Вы в анамнезе у детей, развивших в неонатальном периоде ОПП, формирование хронической болезни почек? Если да, то в каком проценте случаев?

Заключение о соответствии диссертации критериям

«Положения о присуждении ученых степеней»

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», выполненная под руководством доктора медицинских наук Козловой Елены Михайловны, 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 алгоритма ранней диагностики острого повреждения почек и коррекции терапии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела на первой неделе жизни на основании комплексной оценки функций почек.

