

Отзыв

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора,
директора государственного учреждения «Республиканский научно-
практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»**

Солнцевой Анжелики Викторовны

**на докторскую диссертацию Горячко Александра Николаевича
«Прогнозирование, медицинская профилактика и
лечение врожденной пневмонии», представленную к защите
по специальности 14.01.08 - педиатрия**

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по
которым она представлена к защите**

Диссертационная работа Горячко А.Н. «Прогнозирование, медицинская профилактика и лечение врожденной пневмонии» по содержанию, цели и решаемым задачам соответствует отрасли – медицинские науки и специальности 14.01.08 – педиатрия.

Актуальность темы диссертации

Актуальность затронутой темы не вызывает никакого сомнения, поскольку выполненная автором диссертационная работа посвящена решению важных проблем обеспечения демографической безопасности – не только в Беларуси, но и других странах мира, привносимых внутриутробными инфекциями. Несмотря на все усилия акушеров-гинекологов, тенденции к снижению этого негативного явления не наблюдаются. После рождения внутриутробное инфицирование часто реализуется в форме врожденной пневмонии, нередко протекающей тяжело, с высоким риском летального исхода.

Особую категорию пациентов составляют недоношенные новорожденные. Высокая заболеваемость, перенесенные инфекции, врожденная пневмония, часто сочетающаяся с респираторным дистресс-синдромом, определяют риск летальности, превышая более чем в 20 раз таковую у доношенных, различные по тяжести соматические и неврологические нарушения, приводящие часто к инвалидизации, а в ряде случаев к полной социальной дезадаптации – являются одной из основных медико-социальных проблем современной неонатологии.

В связи с этим основным мотивом выполнения данной работы явилось существенно повысить эффективность своевременного выявления, медицинской профилактики и лечения врожденной пневмонии как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных детей в периоде постнатальной адаптации, что имеет не только медицинскую, но и большую социальную значимость.

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует об исключительной важности проблемы, концептуальному решению которой автор посвятил свое многолетнее исследование, а актуальность и новизна очевидна и не вызывает сомнений.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Результаты, полученные в диссертации Горячко А.Н. «Прогнозирование, медицинская профилактика и лечение врожденной пневмонии» являются принципиально новыми, обоснованными, вносят значительный вклад в решение актуальной для Республики Беларусь задачи – сохранение жизни и здоровья новорожденных детей. Данная работа является оригинальным научным исследованием, в котором представлены новые сведения о критериях диагностики врожденной пневмонии и оптимизации её лечения с позиции минимизации гемодинамических и геморрагических осложнений.

Достижению успеха в осуществлении лечебно-диагностической помощи данному контингенту детей во многом способствует продуманный дизайн исследования, базирующийся на положенном в его основу исследовании «ключевых звеньев» развития патологического процесса, воспалительный характер которого подтверждался результатами гистологического исследования ткани последа.

Проведенные автором исследования базируются на многолетнем опыте работы неонатальной службы Республики Беларусь.

Особого внимания заслуживают установленные автором и ранжированные по степени значимости перинатальные факторы, связанные с развитием врожденной пневмонии у новорожденных детей, включая недоношенных младенцев, в том числе с очень и экстремально низкой массой тела при рождении. На основании акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, отягощенного течения беременности, результатов исследования плацент матерей, клинических проявлений заболевания, данных лабораторных и инструментальных исследований новорожденных младенцев соискателем определены 34 фактора, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии и выраженностью воспалительного процесса на протяжении неонатального периода.

Установление данных факторов позволило разработать прогностические модели для раннего выявления врожденной пневмонии у новорожденных с различной массой тела при рождении, создать и внедрить в практику компьютерные модели сопровождения, что является абсолютно новым для неонатологии.

Широкое использование антибиотиков приводит к эволюции микроорганизмов. Проведенная оценка микробного спектра возбудителей врожденной пневмонии на современном этапе дала возможность рационализировать стартовую эмпирическую антибактериальную терапию. Так установлено, что у доношенных и поздних недоношенных новорожденных в неонатальном периоде грамположительная флора, представленная гемолитическим стафилококком, преобладает над грамотрицательной, в то время как у недоношенных пациентов с очень и чрезвычайно низкой массой тела при рождении спектр значительно шире. У них доминирует смешанная микрофлора, представленная как эпидермальным стафилококком, так и *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*.

Аналитическая оценка состояния системы гемостаза при врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных установила склонность у гипокоагуляции с развитием геморрагических осложнений. В Республике Беларусь с 5 мая 2020 года действует клинический протокол «Профилактика геморрагической болезни у новорожденных детей», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 2 апреля 2020 г. № 28, предусматривающий использование фитоменадиона (витамина К1). Ранее для этих целей использовался менадион (витамин К3). Впервые проведена сравнительная оценка эффективности этих лекарственных средств и доказаны преимущества фитоменадиона, его более высокая эффективность в профилактике геморрагических расстройств и их последующих осложнений.

Автором определены ранние лабораторные маркеры, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии, к которым относятся лейкопения в 1-2-е сутки после рождения или лейкоцитоз, нейтрофильный индекс более 0,2, тромбоцитопения, повышение уровня С-реактивного белка, гипопротеинемия и лактат-ацидоз.

Новыми и значимыми результатами диссертации является установление соискателем ранних маркеров развития у недоношенного новорожденного ребенка с врожденной пневмонией признаков нарушений сердечной деятельности, ассоциированных с развитием острой сердечной недостаточности, ориентируясь на которые можно либо остановить, либо замедлить, либо минимизировать ее тяжесть, корректируя лечение.

Все вышеперечисленное дает основания высоко оценить степень новизны работы и сформулированных положений в диссертации.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Все положения, выносимые на защиту, сформулированы на основании впервые полученных данных, обоснованы и обладают высокой степенью новизны.

Работа соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности, выполнена в рамках программ Министерства здравоохранения Республики Беларусь на 1-й кафедре детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» совместно с Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований Национальной академии наук Беларуси.

Диссертация имеет четко поставленную цель, соответствующие цели задачи и следующие из их решения выводы, выносимые на защиту.

Грамотно обоснованы критерии определения объекта исследования. Общий объем исследования составил 513 доношенных и недоношенных новорожденных детей, конструирование выборочной совокупности проводилось по требованиям, предъявляемым к выборке. В работе четко определен предмет исследования. Для статистической обработки данных диссертантом использованы современные высоко информативные методы.

Таким образом, работа выполнена на достаточном для получения достоверных выводов материале. Достоверность обоснованных в диссертации новых результатов подтверждается многочисленными публикациями. Научные исследования, представленные в диссертации опубликованы в рецензируемых, цитируемых изданиях в Беларуси и ближнем зарубежье. Результаты неоднократно докладывались, в том числе за рубежом, что свидетельствует об их признании отечественным и мировым научным сообществом.

Научная, практическая и социальная значимость результатов диссертационных исследований, рекомендации по их использованию

Научная значимость результатов диссертации заключается в том, что автором разработаны прогностические модели для раннего выявления врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных и доказана их диагностическая значимость. Установлены доминирующие возбудители врожденной пневмонии в зависимости от степени доношенности новорожденного пациента. Обоснованы преимущества использования фитоменадиона для профилактики и лечения геморрагических расстройств. Доказанная диагностическая ценность определения ударного и сердечного индексов, минутного объема кровообращения и общего периферического сосудистого сопротивления у недоношенных новорожденных с врожденной

пневмонией в качестве ранних маркеров декомпенсации сердечной деятельности.

Таким образом, результаты работы внесли весомый вклад в обоснование концептуальных подходов к решению проблемы раннего выявления, патогенетического лечения врожденной пневмонии и профилактики тяжелых осложнений, что позволяет не только оптимизировать тактику оказания медицинской помощи таким детям, но и своевременно минимизировать последствия тяжелых осложнений.

Практическая значимость работы заключается в разработке, на основании проведенных исследований, экспресс-методов определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных, в том числе с использованием компьютерных программ сопровождения, и внедрение их с высокой степенью эффективности в специализированные отделения учреждений III-IV уровней оказания перинатальной помощи. Практическая значимость диссертации подтверждается двумя инструкциями по применению, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь. В диссертации автором обоснованы организационные меры по оптимизации ведения пациентов с врожденной пневмонией для снижения риска развития и раннего выявления осложнений с целью минимизации негативных отдаленных последствий.

Экономическая значимость заключается в уменьшении продолжительности пребывания пациентов в стационаре за счет раннего выявления заболевания, профилактики осложнений, требующих длительного лечения, что существенно снижает материальные затраты.

Социальная значимость работы заключается в снижении частоты развития стойких отдаленных последствий патологии неонатального периода, заключающееся в уменьшении риска развития внутричерепных нетравматических кровоизлияний и тяжелых неврологических расстройств, что заметно сказывается на качестве жизни детей.

Таким образом, диссертационную работу Горячко А.Н. отличает высокая научная, практическая, экономическая и социальная значимость, а также значительная результативность и эффективность практических рекомендаций.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 27 статей (15,76 авторского листа) в рецензируемых научных изданиях, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, из которых 13 (9,56 авторского листа) – в научных журналах, 14 (6,20 авторского листа) – в сборниках научных трудов (3 – в зарубежных научных изданиях); 20 публикаций

в сборниках материалов конференций (3,35 авторского листа) и 6 тезисов докладов (0,77 авторского листа). Среди прочих работ представлены 2 инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь и 1 патент на изобретение. Всего опубликовано 56 печатные работы.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация Горячко А.Н. «Прогнозирование, медицинская профилактика и лечение врожденной пневмонии» оформлена согласно требованиям, утвержденным ВАК Республики Беларусь. Содержание автореферата соответствует диссертации, оформление – требованиям нормативных документов Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь.

Диссертационная работа изложена на 193 страницах без списка литературы и приложений, состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, 7 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка (365 литературных источников, из них 136 на русском и 229 на иностранных языках), 56 собственных публикаций. В диссертации содержится 17 рисунков и 85 таблиц. Приложение объемом 97 страниц и содержит 3 раздела: инструкции по применению, копии актов внедрения, патент.

Диссертационное исследование Горячко А.Н. построено по традиционной схеме в соответствии с требованиями ВАК Республики Беларусь. Поставленные задачи (7) полностью соответствуют цели исследования и основным положениям, выносимым на защиту.

Глава 1 (стр. 19-39) посвящена анализу литературы по изучаемой проблеме. Автор четко и логично представляет современное состояние вопроса по изучению факторов риска, этиологической структуры, клинико-лабораторных маркеров врожденной пневмонии, геморрагических и гемодинамических расстройств, сопровождающих врожденную пневмонию у доношенных и недоношенных новорожденных.

Литературный обзор заканчивается выводами и краткой концепцией диссертации, в которой четко очерчены пути решения неосвещенных в литературе вопросов и представляемые пути решения этой проблемы.

Глава 2 (стр. 40-57) информирует о методологии, дизайне исследования, принципах формирования групп для исследования, представлены также методики анализа, методы статистической обработки. Анализ методов, используемых автором в работе, позволяет сделать заключение, что они

современные, высокоинформативные и позволяют получить достоверные результаты.

Глава 3 (стр. 58-73) анализирует пренатальные и постнатальные факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у новорожденных детей, выделяет наиболее значимые из них, доказывает их информативность.

Глава 4 (стр. 74-94) посвящена методам определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных детей, включая пациентов с очень и экстремально низкой массой тела при рождении, построению прогностических моделей. Глава заканчивается соответствующими выводами.

Глава 5 (стр. 95-114) посвящена анализу микробного спектра возбудителей врожденной пневмонии, установлению их преобладающего значения в различные сроки после рождения в динамике неонатального периода, чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам на современном этапе.

Глава 6 (стр. 115-129) посвящена изучению особенностей системы гемостаза у доношенных и недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, констатирует факт гипокоагуляции у таких пациентов. У недоношенных новорожденных определены ключевые признаки гипокоагуляции, ассоциирующиеся с развитием геморрагического синдрома.

Глава 7 (стр. 130-142) является логическим продолжением предыдущей. В ней приводятся данные, касающиеся недоношенных новорожденных с очень и экстремально низкой массой тела при рождении, профилактики геморрагических расстройств у этого контингента пациентов. Доказана высокая эффективность применения фитоменадиона у этих детей.

В главе 8 (стр. 143-175) автор исследовал информативность традиционных гематологических тестов у новорожденных детей с врожденной пневмонией. Полученные результаты позволили выделить из них наиболее значимые.

Глава 9 (стр. 176-185) исследует особенности адаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с врожденной пневмонией. Полученные результаты демонстрируют напряжение механизмов адаптации у недоношенных пациентов. Это позволило автору установить предикторы декомпенсации гемодинамики и развития острой недостаточности кровообращения.

В заключении (стр. 186-193) отражены основные результаты проведенного автором многолетнего исследования. Интегральный анализ проведенной автором работы и интерпретация полученных данных позволили автору логически сформулировать 7 выводов многогранной диссертационной работы, соответствующих поставленным цели и задачам и предложить рекомендации по практическому использованию результатов диссертационной работы.

Таким образом, диссертация Горячко А.Н. «Прогнозирование, медицинская профилактика и лечение врожденной пневмонии» представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, содержащую принципиально новые результаты, совокупность которых является крупным достижением в медицине, решающую важную медико-социальную проблему – оптимизацию мер по профилактике и лечению врожденной пневмонии и ее осложнений у новорожденных, минимизацию тяжелых, инвалидизирующих осложнений у них в периоде постнатальной адаптации.

Объем, глубина и характер проведенной работы, современный уровень использованных методов исследования, глубокий анализ полученных результатов, весомый многолетний вклад автора в практику отечественного здравоохранения свидетельствует о полном соответствии научной квалификации Горячко А.Н. ученой степени доктора медицинских наук.

Замечания по содержанию диссертации и автореферата

Принципиальных и существенных замечаний по содержанию работы нет. В диссертационной работе имеются опечатки и неточные выражения, которые не носят принципиального характера и не снижают высокой научно-практической значимости представленной диссертационной работы.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертация доцента 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Горячко Александра Николаевича «Прогнозирование, медицинская профилактика и лечение врожденной пневмонии» представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком профессиональном уровне. Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации обеспечивают концептуальное развитие актуального для Республики Беларусь направления: повышение эффективности раннего выявления, профилактики и лечения врожденной пневмонии у новорожденных детей в периоде постнатальной адаптации, что в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что соискатель полностью соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени доктора наук.

Заключение

Диссертационная работа Горячко А.Н. «Прогнозирование, медицинская профилактика и лечение врожденной пневмонии» является законченным квалификационным научным исследованием, объединенным общей идеей и свидетельствующем о большом личном вкладе автором в науку.

Диссертация посвящена концептуальному развитию актуального для Республики Беларусь направления – улучшению здоровья новорожденных, уменьшению частоты и тяжести врожденной пневмонии и ее осложнений в постнатальном периоде, снижению смертности этой категории детей и улучшению качества их жизни в последующие годы.

Работа содержит принципиально новые, научно обоснованные результаты, совокупность которых является значительным достижением в педиатрии и неонатологии.

Диссертационное исследование Горячко А.Н. отвечает всем требованиям пунктов 20, 21 главы 3, предъявляемым к докторской диссертации согласно «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 02.06.2022 № 190).

Ученая степень доктора медицинских наук может быть присуждена Горячко А.Н. по специальности 14.01.08 – педиатрия за:

- установление наиболее значимых пренатальных и постнатальных факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных;
- разработку научно обоснованных математических моделей прогнозирования вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных, компьютерных программ сопровождения и их внедрения в практику;
- установление микробного спектра возбудителей врожденной пневмонии, установлению их преобладающего значения в различные сроки после рождения в динамике неонатального периода, чувствительности к антибактериальным лекарственным препаратам;
- выявление особенностей системы гемостаза у доношенных и недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией. Определение ключевых признаков гипокоагуляции, ассоциирующих с развитием геморрагического синдрома, доказательство высокой эффективности применения фитоменадиона для медицинской профилактики геморрагических расстройств, в том числе у младенцев с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении;

- определение ранних гематологических маркеров, ассоциированных с выраженностью воспалительного процесса при врожденной пневмонии, к которым относятся лейкопения или лейкоцитоз, тромбоцитопения, повышенные уровни нейтрофильного индекса и С-реактивного белка, гипопротейнемия, гипоальбуминемия и лактат-ацидоз;
- установление ранних высокоинформативных эхокардиографических предикторов декомпенсации гемодинамики и развития острой недостаточности кровообращения у доношенных и недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией.

Выражаю согласие на размещение отзыва на официальном сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Официальный оппонент:
директор государственного
учреждения «Республиканский
научно-практический центр детской
онкологии, гематологии и иммунологии»,
доктор медицинских наук, профессор

 — А.В.Солнцева

