

**УТВЕРЖДАЮ:**

Директор ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. В.И. Кулакова» Минздрава России  
академик РАН, д.м.н., профессор

Г.Т. Сухих

2022 г.



## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Шестака Евгения Вячеславовича на тему: «Клиническая оценка течения транзиторного тахипноэ у доношенных новорождённых и обоснование эффективного метода респираторной терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертационное исследование Шестака Е.В. посвящено актуальной задаче – оптимизации клинического подхода к дыхательным нарушениям у новорождённого ребёнка, наиболее частой (в 43% случаях) причиной которых в позднем недоношенном и доношенном сроках является транзиторное тахипноэ у новорождённых (ТТН).

Несмотря на то, что ТТН характеризуется, в большинстве случаев, благоприятным течением, не требующим интенсивной терапии, прогрессирование дыхательной недостаточности не редко приводит к серьёзным осложнениям – персистирующей лёгочной гипертензии, необходимости проведения ИВЛ с агрессивными параметрами и сопутствующей медикаментозной терапией. В связи с этим изучение клинического течения заболевания, выявление его симптомов на ранних

стадиях, а также разработка способов прогнозирования течения и адекватной терапии видятся весьма актуальными задачами неонатологии и педиатрии.

Шестак Е.В. в своей диссертации широко освещает патогенетические механизмы развития ТТН, в основе которого лежит задержка резорбции фетальной жидкости в лёгких новорождённого ребёнка. Ведущая роль в освобождении лёгких от фетальной жидкости отдаётся первому вдоху и процессам аэрации альвеол после рождения. Учитывая патогенез, основным направлением исследований терапии заболевания является изучение методов респираторной поддержки с созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях, что и освещено автором. Несмотря на распространённость ТТН, подходы к его терапии достаточно разнообразны, а единые протоколы отсутствуют.

Выбор тактики лечения и маршрутизации пациентов с ТТН являются крайне важными аспектами в работе неонатолога, оказывающими значительное влияние на продолжительность госпитализации и качество жизни ребёнка.

Дыхательные нарушения у новорождённого проявляются различными по продолжительности эпизодами гипоксемии, что в свою очередь может приводить к гипоксически-ишемическому повреждению головного мозга, а поиск биомаркеров и новых методов исследования в этом направлении может помочь в оптимизации терапии и прогнозировании исходов.

С точки зрения перечисленных позиций, тема диссертационной работы Шестака Е.В. является чрезвычайно актуальной.

### **Связь работы с планами научных исследований**

Диссертационная работа Шестака Евгения Вячеславовича выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и представляет собой решение актуальной научной и практической задачи по клинической оценке тяжести и прогноза ТТН у доношенных новорожденных, разработки метода эффективной респираторной терапии.

## **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В рамках проведенной диссертационной работы определены наиболее значимые критерии тяжёлого течения ТТН – оценка по шкале Апгар на 1 и 5 мин, оценка по шкале Downes, позволяющие с высокой точностью – 80,9%, чувствительностью – 82,5%, и специфичностью – 80,3% прогнозировать вероятность госпитализации пациента в ОРИТН или физиологическое неонатальное отделение.

В исследовании Шестака Е.В. впервые установлена связь ТТН и развитием церебрального повреждения. Наличие нарушений центральной нервной системы было подтверждено не только клинической картиной, данными УЗИ головного мозга, но и мониторингом церебральной оксигенации, который показал задержку нарастания показателей до целевых значений на 45 минут, а также достоверно более низкий уровень фактора роста нервов бета через 6-12 часов после рождения, в отличие от здоровых детей.

По результатам диссертации автором сформировано 6 выводов, характеризующихся научной и практической новизной: выявлена группа пациентов с наиболее тяжёлым течением ТТН на основе респираторной терапии и оценке по шкале Downes; дана характеристика тяжести состояния доношенных новорождённых с ТТН; разработан способ прогнозирования течения ТТН; разработан метод СРАР-терапии, доказавший свою эффективность и безопасность; Доказана связь ТТН и церебрального повреждения; выделена группа риска развития церебральной ишемии у новорождённых с ТТН.

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

По результатам диссертационной работы Шестком Е.В. разработан метод СРАР-терапии доношенных детей с ТТН на этапе родового зала на основе определения показаний к началу респираторной поддержки при

оценке дыхательных нарушений по шкале Downes  $\geq 3$  баллов. Принятие решения и дальнейшая тактика оценивается в контрольные временные интервалы через 20, 40 и 60 минут после начала СРАР. Данный метод доказал высокую эффективность и безопасность, что способствовало значительному снижению тяжести и продолжительности заболевания.

В практических рекомендациях автор приводит детальное руководство по проведению СРАР-терапии в родовом зале доношенным новорождённым с клинической картиной ТТН, а также рекомендации по наблюдению детей с ТТН в неонатальных отделениях с целью выявления группы риска развития церебральной ишемии на основе анамнестических и клинических факторов.

#### **Оценка достоверности результатов и степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность и достоверность полученных автором результатов обеспечивается использованием сертифицированного оборудования и информативных методов исследования, корректностью статистической обработки данных и апробацией выводов, полученных в ходе исследования.

В работе, наряду с традиционными методами исследования, были использованы современные инструментальные и клинико-лабораторные методы исследования: мониторинг церебральной оксигенации на основе метода близкой к инфракрасной спектрометрии и иммуноферментный анализ определения уровня нейротрофических маркеров в сыворотке крови пациента.

Исследование выполнено на достаточном для статистического анализа материале: всего 367 новорождённых, из них 201 в ретроспективном исследовании и 166 в проспективном, в котором присутствовали дети, как группы исследования, так и группы контроля.

Материалы исследования прошли апробацию — были доложены на 9 международных, федеральных и региональных конференциях и конгрессах.

Научные положения, выносимые на защиту, обоснованы в тексте диссертации, логичны и подтверждаются проведенным исследованием.

Выводы и практические рекомендации, представленные автором научного исследования информативны, полностью соответствуют поставленным задачам и полученным результатам исследования, хорошо обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертационного исследования.

### **Личный вклад автора**

Автор лично участвовал в разработке дизайна исследования, осуществлял анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации, сбор первичного материала и выборку пациентов по теме исследования. Шестак Е.В. проводил исследование СРАР-терапии и церебральной оксигенации на этапе родового зала и операционной, сборе образцов крови на исследование нейротрофических факторов, интерпретацию и статистическую обработку полученных данных, а также внедрение полученных результатов исследования в клиническую практику.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты и выводы рецензируемой диссертационной работы могут быть использованы в работе врачей-неонатологов, анестезиологов-реаниматологов и педиатров. Разработанный метод прогноза течения ТТН и СРАР-терапии на этапе родового зала применим не только в условиях перинатальных центров, но и родильных домах любого уровня.

Методические рекомендации по ведению пациентов с ТТН могут быть рекомендованы для обучения студентов, ординаторов и курсантов высших учебных медицинских учреждений.

### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

Автором опубликовано 17 печатных работ, в том числе 11 по теме диссертации, из них 5 в журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки России, в том числе 3 индексируемых в базе данных Scopus. Оформлен один патент на изобретение, а также получена приоритетная справка на второй патент.

## **Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом**

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалам и методам, результатам исследования, их обсуждению, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы.

Работа иллюстрирована 35 таблицами и 24 рисунками. Список литературы включает 215 источников, из них 21 отечественных и 194 иностранных.

Введение содержит все необходимые разделы, цель соответствует теме работы, задачи конкретизируют цель, и согласуются с объемом выполненных исследований.

Положения, вынесенные на защиту, отражают наиболее значимые результаты.

Обзор литературы построен логично, анализируются литературные источники, отражающие современные данные об эпидемиологии, патогенезе, основных методах диагностики ТТН, направлениях терапии, а также факторах риска развития ТТН и методах прогноза. Отдельное место уделяется литературному обзору связи дыхательных нарушений у новорождённого с церебральным повреждением и перспективным методам его диагностики. Содержание литературного обзора обосновывает актуальность проведенных автором исследований.

В главе «Материалы и методы» описан дизайн всех этапов работы, применяемые методы диагностики, методы статистической обработки полученных данных, а также общая характеристика обследуемых пациентов.

Третья глава посвящена результатам клинической части исследования. Автором представлен ретроспективной анализ группы пациентов с ТТН за 2020 год, позволивший оценить тяжесть и продолжительность течения ТТН, ассоциацию с церебральным повреждением, а также выявить наиболее тяжёлые подгруппы пациентов и особенности оказания им реанимационной

терапии. На основе ретроспективного анализа Шестаком Е.В. разработан способ прогноза тяжести течения ТТН.

В результате анализа респираторной терапии ретроспективной группы разработан метод СРАР-терапии и проведено проспективное исследование его эффективности, а результаты представлены в четвёртой главе.

В пятой главе диссертации представлены результаты исследования церебральной оксигенации и уровня нейротрофических факторов у пациентов с ТТН, а также показана ассоциация ТТН с церебральным повреждением.

В заключение автор представляет эффективный протокол СРАР-терапии доношенных пациентов с ТТН на этапе родильного зала, метод прогноза тяжести заболевания, а также данные о взаимосвязи ТТН и церебрального повреждения.

Выводы и практические рекомендации корректно соотносятся с положениями, выносимыми на защиту, свидетельствуют о достижении цели решения задач исследования. Список литературы содержит достаточное количество источников, оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Отдельные стилистические неточности и погрешности в целом не оказывают значимого влияния на общее положительное впечатление от диссертационного исследования. В порядке дискуссии, хотелось бы задать следующие вопросы:

- 1) С чем Вы связываете высокую частоту диагностируемой церебральной ишемии и субэндимального кровоизлияния у пациентов в исследовании? Не является ли это следствием гипердиагностики?
- 2) Как Вы считаете, эффективно ли будет применение представленного метода СРАР-терапии в других регионах, без

специального обучения сотрудников - врачом-педиатром, или акушером-гинекологом?

### **Заключение**

Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Шестака Евгения Вячеславовича «Клиническая оценка течения транзиторного тахипноэ у доношенных новорождённых и обоснование эффективного метода респираторной терапии» написана автором самостоятельно, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты. Поставленные в работе задачи актуальны, предложенные автором решения достаточно аргументированы. Оформление диссертации соответствует требованиям, установленным Минобрнауки России.

Таким образом, диссертационная работа Шестака Евгения Вячеславовича «Клиническая оценка течения транзиторного тахипноэ у доношенных новорождённых и обоснование эффективного метода респираторной терапии» представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является важной научно-квалификационной работой, в которой содержится научно обоснованное решение задачи по разработке эффективного и безопасного метода респираторной терапии доношенных новорождённых с ТТН на этапе родильного зала.

Диссертация соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в ред. от 26.09.2022), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Шестак Евгений Вячеславович достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв на диссертацию Шестака Евгения Вячеславовича обсужден и одобрен на заседании института неонатологии и педиатрии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский

исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 27 от 11 ноября 2022 г., результаты голосования «за» - 73, «против»-0, «воздержались» -0) и направляется в диссертационный совет 21.2.074.02, созданный при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

(620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3).

Доктор медицинских наук,  
по специальности 14.01.08 (3.1.21.) Педиатрия,  
директор института неонатологии  
и педиатрии

Виктор Васильевич Зубков

Подпись д.м.н. Зубкова В.В. заверяю:  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. В.И. Кулакова» Минздрава России  
к.м.н., доцент

Станислав Владиславович Павлович



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; +7 495-531-44-44; info@oparina4.ru; <https://ncagp.ru/>.

## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

предоставившей отзыв на диссертацию Шестака Евгения Вячеславовича на тему: «Клиническая оценка течения транзиторного тахицко-удонопшленных новорождённых и обоснование эффективного метода респираторной терапии» по специальности 3.1.21. Педиатрия

Полное наименование организации в соответствии с Уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации в соответствии с Уставом	ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
Место нахождения организации	г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Почтовый адрес	117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон (при наличии)	+7 495 531-44-44
Адрес электронной почты (при наличии)	info@oparina4.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет» (при наличии)	<a href="https://ncagrp.ru/">https://ncagrp.ru/</a>
Сведения о лице, утвердившего отзыв ведущей организаций: Ф.И.О., учченая степень, учченое звание, должность	Сухих Геннадий Тихонович - директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ
Сведения о лице, составившего отзыв ведущей организаций: Ф.И.О., учченая степень, учченое звание, должность	Зубков Виктор Васильевич - доктор медицинских наук, профессор, директор института неонатологии и педиатрии
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	<ol style="list-style-type: none"><li>Патоморфологические особенности поражений головного мозга в зависимости от гестационного возраста / Киртбая А.Р., Ляпин В.М., Епифанцева А.А., [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2022. - Т. 10. - № 1 (35). - С. 16-22.</li><li>Особенности дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений у недоношенных детей, рожденных у матерей с врастанием плаценты / Балашова Е.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р. [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2021. - № 5. - С. 85-93.</li><li>Динамика уровня цитокинов в плазме крови недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями различного генеза в раннем неонатальном периоде / Никитина И.В., Инвияева Е.В., Крог-Йенсен О.А. [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2021. - № 8. - С. 133-142.</li><li>Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале.</li></ol>

- методическое письмо / под ред. проф. Е.Н. Байбариной. / Москва. / Антонов А.Г., Буров А.А., Володин Н.Н. [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2020. - Т. 8. - № 1 (27). - С. 34-52.
5. Перинатальный артериальный ишемический инсульт: частота, диагностика, варианты клинического течения, ранние исходы / Нароган М.В., Быченко В.Г., Ушакова Л.В. [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2019. - Т. 98. - № 2. - С. 35-42.
6. Неотложные состояния у новорожденных детей / Балашова Е.Н., Бокерия Е.Л., Буров А.А., [и др.] // Руководство для врачей / Москва, 2020.
7. Повреждения головного мозга у недоношенных детей, ассоциированные с врожденной пневмонией / Артамкина Е.И., Дегтярев Д.Н., Квеквескири М.Д., [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2020. - № 12. - С. 159-168.
8. Клинические рекомендации. Неонатология / Антонов А.Г., Авдеева О.В., Бабак О.А., [и др.] // Москва. - 2019.
9. Врожденная пневмония / Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., [и др.] // Москва / 2019. - С. 170-192.
10. Влияние времени вдоха на эффективность неинвазивной искусственной вентиляции легких с вариабельным потоком у недоношенных новорожденных / Ионов О.В., Косинова Т.А., Киртбая А.Р. [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т. 7. - № 1 (23). - С. 38-43.
11. Результаты внедрения протокола стабилизации глубоконедоношенных новорожденных в родильном зале, включающего использование по показаниям продленного вдоха в комбинации с методом СРАР / Ионов О.В., Косинова Т.А., Киртбая А.Р., [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т. 7. - № 2 (24). - С. 33-41.

Директор ФГБУ «НИИЦ АГП  
им. В.И. Кулакова» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН, заслуженный деятель науки РФ

