

ОТЗЫВ

официального оппонента о научно-практической значимости диссертационной работы Кадочниковой Полины Андреевны на тему «Особенности течения неонатального периода у недоношенных детей с различной стадией развития легких», представленной к защите в диссертационный совет 21.2.062.02 при ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы исследования

В последние годы в Российской Федерации отмечается постепенное увеличение числа детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ). Научно-техническая революция сделала возможным длительное поддержание жизнедеятельности крайне незрелых новорожденных. К числу причин, обусловивших данную тенденцию, относятся успехи в первичной реанимации и интенсивном выхаживании незрелых новорожденных, позволившие снизить младенческую смертность в России. Критериями успеха перинатальной медицины необходимо считать не только выхаживание недоношенного ребенка, но и возможность его дальнейшего нормального развития.

Однако примерно треть смертей приходится на глубоко недоношенных пациентов. Среди поздних недоношенных новорожденных, примерно 30% также нуждаются в проведении интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде

Выжившие недоношенные новорожденные подвергаются большему риску ряда краткосрочных и долгосрочных заболеваний (бронхолегочная дисплазия, ретинопатия, белковая недостаточность и др.). Несмотря на то, что риски смертности и заболеваемости гораздо выше на ранних сроках гестации (менее 34 недель), дети, рожденные в сроке поздних преждевременных родов (от 34 до 37 недель), имеют значительно более высокие риски неблаго-

приятных исходов, чем у детей, рожденных в срок. Дети, рожденные в сроке сверхранних и раннихпреждевременных родов, имеют как саккулярную, так и каналикулярную стадию развития легких, на которой еще недостаточно активно функционирует система сурфактанта, обеспечивающая адекватный газообмен в респираторных путях новорожденного, что отражается в выраженной дыхательной недостаточности, потребности в искусственной вентиляции легких, осложненном течениинеонатального периода у недоношенных детей и определяет цель настоящего исследования.

Изложенное выше подтверждает, что диссертационная работа Кадочниковой Полины Андреевны, целью которой является разработка и научное обоснование определения стадии развития легких, является весьма актуальной и современной.

Учитывая, что каналикулярная и саккулярная стадии развития легких не имеют четких временных промежутков своего начала, а время перехода от одной стадии к другой занимает порядка четырех недель, то недоношенный ребенок большего гестационного возраста может иметь менее зрелые легкие. Автор ставит цельизучить особенности течения неонатального периода у недоношенных детей и разработать способ определения стадии развития легких с учетом оценки патоморфологических, рентгенологических и иммунологических показателей, что будет способствовать не только выживанию недоношенных, но и предотвращению развитие у них инвалидизирующих осложнений.

Вытекающие из целевой установки задачи исследования четко сформулированы, конкретны и вполне логичны.

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

Многосторонний анализ и обобщение научных работ российских и зарубежных исследователей по изучаемой проблеме определяет обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и отражают суть выполненной работы.

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывает сомнений и заключается в том, что впервые установлено преимущество использования данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии для определения степени зрелости легких у недоношенных детей при рождении. Получены новые данные об особенностях течения неонатального периода у недоношенных новорожденных с различной стадией развития легких. Впервые определены уровни экспрессии VEGF R1, CD3, SP-B и SP-C в альвеолярной ткани и эпителии бронхов, продукция провоспалительных цитокинов TNF, IGF, FGF, NSE в сыворотке у недоношенных детей с различной стадией развития легких. Впервые создана компьютерная программа расчета прогностического индекса, позволяющая осуществлять определение степени зрелости легких, создан алгоритм дополнительного обследования недоношенных новорожденных.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов исследования сформулирована научная концепция о взаимосвязи уровня цитокинов и факторов роста у в зависимости от стадии развития легких у недоношенных новорожденных. На основании полученных данных создан метод определения зрелости легких недоношенных новорожденных.

Предложен алгоритм обследования недоношенных новорожденных. Создана компьютерная программа на основании данных математической модели определения степени зрелости легких. Внедрение нового способа прогнозирования бронхолегочной дисплазии и летальности у новорожденных с различной стадией развития позволит сократить число неблагоприятных исходов и инвалидизирующих осложнений у обследуемого контингента детей.

Достоверность и апробации результатов исследования

плазии у недоношенных новорожденных с различной стадией развития легких».

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации

Композиция диссертационной работы Кадочниковой Полины Андреевны. Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, содержит 35 таблиц и 15 рисунков. Библиография включает 146 источников использованной литературы (в том числе 84 иностранных). Диссертация написано хорошим литературным языком. Главы представляют собой самостоятельные разделы исследования, логично связаны между собой.

В обзоре литературы (глава 1) вполне компетентно и логично изложены современные аспекты, касающиеся особенности респираторной заболеваемости недоношенных детей, характеризующиеся развитием респираторного дистресс-синдрома, который занимает лидирующее положение в заболеваемости у детей с экстремально низкой массой тела и дальнейшим развитием бронхолегочной дисплазии. Подчеркивается важная роль широкого использования различных малоинвазивных методик респираторной стабилизации недоношенных новорожденных в родильном зале. Анализируется современный подход к респираторной терапии недоношенных новорожденных, отдается предпочтение сурфактантной и неинвазивной респираторной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Особое место в литературном обзоре уделено изучению роли сурфактантной терапии у поздних недоношенных новорожденных с тяжелыми дыхательными нарушениями.

В обзоре литературы вполне компетентно и логично изложены современные данные по стадиям развития легких у плода и новорожденного. При этом подчеркивается, что в литературе отсутствует единая точка зрения по поводу окончания процесса увеличения количества альвеол. Это может привести к тому, что ребенок, рожденный в сроке экстремальных преждевременных родов, будет иметь стадию развития легких, которая не способна адекватно обеспечивать дыхательную функцию и газообмен.

Достаточно подробно охарактеризованы данные по использованию методики компьютерной морфометрии в гематологии, акушерстве и гинекологии,

Важное значение, по мнению диссертанта, имеет использование ImageJ - онлайн-сервиса, который позволяет просматривать, редактировать и обрабатывать изображения.

В настоящее время приоритетным направлением является разработка компьютерной программы расчета прогностических критериев, определения степени зрелости легких на основании морфометрии цифровых рентгенологических снимков у недоношенных новорожденных. В связи с этим следует признать, что работа Кадочниковой Полины Андреевны является весьма актуальной и своевременной.

Глава 2 "Материалы и методы исследования" включает характеристику дизайна исследования, материалов и методов, использованных в работе. Особенно следует отметить концепцию научной работы, заключающуюся в переходе от частного к общему. Методы обследования и статистической обработки данных соответствуют целям и задачам работы, что позволило автору выделить информативные показатели определения стадии развития легких у недоношенных новорожденных с разработкой компьютерной программы, а также разработать алгоритм обследования недоношенных детей с различной степенью зрелости легких.

Дана подробная характеристика обследованных пациентов. Дополнительные методы исследования включали ультразвуковые, рентгенологические, иммунологические, иммуногистохимические методы исследования, клинический и биохимический анализ крови, исследование гемостаза, мониторинг газов крови, кислотно-основного состояния, компьютерную морфометрию цифровых рентгенологических снимков легких новорожденных, и статистических методов исследования, применявшихся для решения поставленных цели и задач. Следует отметить, что использованные диссертантом методы являются современными и информативными. Работа, выполнена в 2 этапа. Автором проанализирована медицинская документация

169 недоношенных новорожденных, родившихся на сроке беременности 22-31,6 недель гестации, с летальным исходом. Проведено проспективное исследование 51 недоношенного ребенка, родившегося в сроке гестации 22-31 неделя и 6 дней, в период с 2021 по 2023 год.

Несомненную ценность представляет подробная и квалифицированная клиническая характеристика обследованных больных, которая свидетельствует о том, что Кадочникова Полина Андреевна является достаточно опытным клиницистом. Обращает внимание достаточно высокий методологический уровень статистической обработки полученных данных с использованием пакетов Microsoft Excel 7.0 для Windows 10 и Statistica 6.0, а также IBM SPSS Statistics 22.

В главе 3 изложены результаты, полученные лично автором.

Дана подробная клиническая характеристика недоношенных детей с неблагоприятным исходом, проведен анализ лабораторных данных, показателей нейросонографического и рентгенологического исследования новорожденных с каналикулярной и саккулярной стадиями развития легких,

При проведении иммуногистохимического исследования патоморфологического материала доказано, что у новорожденных с саккулярной стадией развития легких экспрессия VEGF R1 в эпителии бронхов и альвеолоцитах, экспрессия CD3 в исследуемом материале была статистически значимо выше аналогичных параметров у новорожденных с каналикулярной стадией.

С использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии определена каналикулярная стадия развития легких.

В результате проведенного исследования разработан способ прогнозирования летальности у недоношенных новорожденных с различной стадией развития легких на основании параметров, определяемых в первые сутки жизни ребенка, и входящих в стандарт обследования недоношенных детей. Предлагаемый метод позволяет врачу, начиная с первых дней жизни

ребенка, оценить вероятность летального исхода и скорректировать тактику наблюдения и терапию.

Разработан способ прогноза бронхолегочной дисплазии у детей с каналикулярной или саккулярной стадией развития легких. на основе комплексной оценки данных анамнеза, физикального, рентгенографического, ультразвукового и лабораторного исследования с использованием метода математического моделирования, отличающийся тем, что оценивают гестационный возраст и массу при рождении, данные нейросонографии (внутрижелудочковое кровоизлияние 1, 2 степени) и рентгенографии (каналикулярную или саккулярную стадию развития легких, задержку резорбции фетальной жидкости, отека легких); показатели газового гомеостаза (парциальное давление кислорода (pO_2), уровень K^+ , PLT, непрямого билирубина и С-реактивного белка с последующим вычислением прогностического индекса (PI) по формуле. при PI менее 0 делают заключение об отсутствии прогностических признаков развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных с каналикулярной стадией развития легких, а при PI более 0 прогнозируют развитие бронхолегочной дисплазии. Большое значение имеют сведения, полученные диссертантом при изучении инсулиноподобного фактора роста и фактора роста фибробластов у недоношенных пациентов. Статистически значимо доказано, что у новорожденных с каналикулярной стадией уровень инсулиноподобного фактора роста у детей с менее зрелыми легкими был выше, а экспрессия фактора роста фибробластов (FGF) увеличивалась в конце псевдогландулярной стадии, когда происходит наиболее активный рост и ветвление структур легких, и к концу каналикулярной стадии экспрессия FGF снижалась.

В ходе исследования было доказано, что развития респираторного дистресс-синдрома ассоциировано со снижением содержания сурфактантного белка (SP-B). Недостаток SP-B у новорожденных с каналикулярной стадией развития легких приводит к увеличению поверхностного натяжения на альвеолах, уменьшению степени абсорбции и равномерности распределения фосфо-

липидов на границе разделения сред «жидкость-воздух», а заместительная терапия животными сурфактантами оказывает лишь транзиторный эффект.

В главе 4 представлена клиническая характеристика недоношенных детей с благоприятным исходом. Течение перинатального периода у новорожденных с каналикулярной стадией развития легких характеризуется более низкими баллами по шкале Апгар к 5-й минуте жизни, длительной респираторной поддержкой. Прием антибактериальных препаратов у детей 1Б группы характеризуется потребностью в назначении препаратов резерва, и более длительным приемом. Частота плазмо- и гемотрансфузии выше у детей с каналикулярной стадией.

В главе 5 продемонстрированы особенности экспрессии цитокинов у недоношенных новорожденных с различной стадией развития легких. У новорожденных с каналикулярной стадией развития легких фактор фактора роста фибробластов был значимо выше, чем у новорожденных с саккулярной стадией развития легких.

При сопоставлении цитокинового статуса новорожденных с различной стадией развития легочной ткани установлено, что гестационный возраст положительно коррелирует с уровнем FGF и отрицательно с NSE и прокальцитонином. Наличие врожденной пневмонии у ребенка с каналикулярной стадией развития легких положительно коррелировало с концентрацией NSE, прокальцитонином. Обнаружены умеренная положительная взаимосвязь субкортикальной ишемии с уровнем TNF- α и отрицательная с содержанием NSE. Анемия тяжелой степени отрицательно коррелировала с уровнем VEGF.

Диссертантом разработан способ прогнозирования летальности у недоношенных новорожденных с различной стадией развития легких, на основании параметров определяемых в первые сутки жизни ребенка, и входящих в стандарт обследования недоношенных детей: масса и длина тела ребенка при рождении, данные нейросонографии (внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени, глубокую морфофункциональную незрелость головного мозга, (тотальная ишемия) и рентгенографии (каналикулярную или сакку-

лярную стадию развития легких, пневмопатию); показатели газового гомеостаза (парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$) и кислорода ($p\text{O}_2$), кислотно-основного состояния крови ($p\text{H}$) и уровень глюкозы с учетом способа родоразрешения матери (кесарево сечение).

Автором разработан способ прогноза бронхолегочной дисплазии у детей с каналикулярной или саккулярной стадией развития легких, на основе комплексной оценки данных анамнеза, физикального, рентгенографического, ультразвукового и лабораторного исследования с использованием метода математического моделирования, отличающийся тем, что оценивают гестационный возраст и массу при рождении, данные нейросонографии (внутрижелудочковое кровоизлияние 1, 2 степени) и рентгенографии (каналикулярную или саккулярную стадию развития легких, задержку резорбции фетальной жидкости, отека легких); показатели газового гомеостаза, парциальное давление кислорода ($p\text{O}_2$), уровень K^+ , PLT, непрямого билирубина и С-реактивного белка.

Кадочниковой Полиной Андреевной дано научное обоснование целесообразности применения полученных данных, для определения степени зрелости легких недоношенных детей, что позволило создать компьютерную программу и алгоритм дополнительного обследования недоношенных новорожденных со сроком гестации 22-31,6 недель.

В заключении обоснованы основные научные положения. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из поставленных задач и соответствуют основным положениям диссертации, полностью отражают результаты исследования. Практические рекомендации сформулированы конкретно и применимы в клинической практике.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат полностью отражает содержание работы, оформление автореферата соответствует общепринятым требованиям.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Кадочниковой Полины Андреевны соответствует паспорту научной специальности 3.1.21.– педиатрия; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития. Тематика диссертационного исследования посвящена изучению особенностей течения неонатального периода у недоношенных детей с различной стадией развития легких. Разработан способ определения стадии развития легких с учетом оценки патоморфологических, рентгенологических и иммунологических показателей.

Замечания по диссертационной работе

Все разделы данной диссертационной работы удачно и достаточно иллюстрированы рисунками, убедительно документируя полученные результаты, что свидетельствует о глубоком и детальном изучении материалов исследования. Диссертация написана хорошим литературным языком. Небольшое количество стилистических и технических неточностей, имеющих в тексте диссертации, не умаляют ее значения как законченного научного труда.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответ на следующие вопросы:

- 1) В чем состоит патогенетическая значимость снижения содержания сурфактантного белка В у новорожденных с каналикулярной стадией развития легких?
- 2) В случае прогноза высокого риска реализации летальности у недоношенных новорожденных, либо развития бронхолегочной дисплазии

какие лечебные мероприятия могут быть предприняты, чтобы предотвратить неблагоприятный исход?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кадочниковой Полины Андреевны на тему «Особенности течения неонатального периода у недоношенных детей с различной стадией развития легких» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое научно-обоснованное решение научной задачи по выявлению информативных лабораторных показателей для определения стадии развития легких, прогноза летальности, частоты развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с различной степенью зрелости легких, что имеет существенное значение для фундаментальной науки и практической медицины. Определены уровни экспрессии фактора роста эндотелия сосудов R1, CD3, сурфактантного белка В и С в альвеолярной ткани и эпителии бронхов, продукции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста фибробластов, нейроспецифическая енолаза) в сыворотке крови у недоношенных детей с различной стадией развития легких. Разработан способ определения степени зрелости легких с использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии недоношенных детей при рождении. Создана компьютерная программа расчета прогностического индекса, позволяющая осуществлять определение степени зрелости легких, создан алгоритм дополнительного обследования недоношенных новорожденных.

По актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований представленная диссертационная работа Кадочниковой П.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в актуальной редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор

Федеральное государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Ростовский государственный медицинский универси-
тет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, г.Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, здание 29
Телефон: +7 (863) 250-40-65
E-mail: okt@rostgmu.ru Сайт: <https://rostgmu.ru/>