

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Кешишян Елены Соломоновны, руководителя научного отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, на диссертацию Шиловой Наталии Александровны «Врожденная пневмония у глубоко недоношенных новорожденных: механизмы формирования, диагностика, прогнозирование исходов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы диссертации

Глубоко недоношенные дети вносят значительный вклад в заболеваемость детей более старшего возраста, инвалидность, младенческую и детскую смертность. Перспективы снижения младенческой смертности и детской заболеваемости всегда были приоритетными задачами отечественной педиатрии.

Актуальность данного исследования обусловлена вкладом врожденной пневмонии в уровень неонатальной и младенческой смертности, в состояние здоровья выживших детей. Несмотря на то, что патогенетические механизмы развития врожденной пневмонии у новорожденных, имеют длительный период изучения, однако, сохраняется много совершенно не ясных и не решенных вопросов, сочетаний факторов, которые могли бы объяснить почему в одинаковых условиях одни дети заболевают, а другие нет, почему и чем объясняется разная тяжесть течения заболевания, риски летальных исходов и тяжелых последствий заболевания.

Современным направлением научного поиска также является выявление молекулярно- генетических маркеров, определяющих развитие врожденной



пневмонии и ее исходов, а также предикторов неблагоприятного исхода перинатальной патологии глубоко недоношенных детей.

Именно этим вопросам посвящена диссертационная работа Шиловой Н.А., представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, что определяет ее значимую актуальность.

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

В данной работе проведен анализ результатов обследования 274 новорожденных сроком гестации менее 32 недель, массой тела при рождении менее 1500г, а также анализ 386 научных литературных источников, в том числе иностранных, использованы современные методы статистической обработки, что позволяет считать выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

не вызывает сомнения и обусловлена корректным выбором дизайна исследования, достаточным объемом анализируемого материала, применением современных методов статистического анализа.

Научная значимость положений, сформулированных в диссертации

Результаты, полученные автором и сформулированные им выводы позволили обосновать концепцию, раскрывающую значение содержания пневмопротеинов (сурфактантного протеина D и белка клеток Клара), а также кателицидина LL37 и секреторной фосфолипазы A2 в формировании врожденной пневмонии. Обосновано значение определения содержания пневмопротеинов для дифференциальной диагностики инфекционных и

неинфекционных дыхательных расстройств и прогнозирования исходов пневмонии у глубоко недоношенных детей.

Впервые определены молекулярно-генетические факторы риска развития врожденной пневмонии и неблагоприятных исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей.

В диссертации определены молекулярно-генетические, биохимические, клиничко-анамнестические факторы формирования и исхода врожденной пневмонии, а также неблагоприятных исходов перинатальной патологии глубоко недоношенных детей.

Подтверждением значимости полученных предикторов развития различных вариантов исхода заболевания получено при анализе катамнестического наблюдения за детьми, включенными в исследование, на протяжении трех лет жизни.

Практическая значимость исследования

Результаты проведенных исследований позволили разработать способ прогнозирования бронхолегочной дисплазии у детей с врожденной пневмонией (с этой целью рекомендуется определять концентрацию белка клеток Клара на 3-й день жизни в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и при его концентрации менее 53 нг/мл прогнозируют формирование бронхолегочной дисплазией у детей с врожденной пневмонией) и способ прогнозирования исходов врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных (с этой целью рекомендуется определять концентрацию кателицидина LL 37 в фарингеальном аспирате на 1-2-е сутки жизни и при его содержании меньше 10,2 нг/мл прогнозируется летальный исход). На оба способа получены патенты на изобретение (№ 2439569 от 12.11.2010г и № 2543343 от 27.01.2015г.).

Проведенный в работе анализ различных факторов формирования неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей, позволил выделить

наиболее значимые анамнестические и клинические факторы и на их основании разработать автоматизированную программу прогнозирования неблагоприятного исхода перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500г. (имеется свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021663180 от 12.08.2021). Программа проста в использовании, устанавливается на любой компьютер, не требует дополнительных ресурсов. Программа предназначена для использования врачами ОРИТН, ОПННД, педиатрами кабинетов катамнеза и поликлиник для определения вероятности развития неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей для индивидуального подхода к ведению этих пациентов.

По результатам исследования опубликованы 53 печатные работы, из них 16 статей в журналах, включенных в перечень ВАК, в том числе 9 статей в международных журналах.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа написана по традиционному плану. Диссертация изложена на 259 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения (обсуждение практических результатов), выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы очень обширный и включает 386 отечественных и зарубежных источников.

Глава 1 представляет обзор литературы. Автором подробно рассмотрено современное состояние проблемы, раскрыта актуальная информация по изучаемой тематике, обобщены научно-практические данные как зарубежных, так и ведущих отечественных исследователей в области неонатологии и педиатрии. Литературный обзор написан, как и вся диссертация, хорошим

литературным языком, изложен в соответствии с целью и задачами диссертации.

В главе 2 охарактеризованы объект и предмет исследования. Указаны критерии включения пациентов. Принцип деления пациентов на группы корректен. Объем материала достаточный. В главе дана подробная характеристика методов исследования.

Глава 3 посвящена клинической характеристике обследованных глубоко недоношенных детей. Кроме того, включает подробный анализ заболеваемости, течения беременности и родов у матерей обследованных детей и патоморфологического исследования последов.

Важным моментом исследования является катamnестическое наблюдение за детьми, включенными в исследование, и проведение комплексной оценки состояния здоровья этих детей в возрасте трех лет. При этом, уточнены клинико-анамнестические факторы риска формирования неблагоприятного исхода к 3-летнему возрасту, на основании которых разработана автоматизированная программа прогнозирования неблагоприятного исхода перинатальной патологии.

В 4 и 5 главе показан вклад биохимических маркеров (сурфактантного протеина D и белка клеток Клара в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови, кателицидина LL37 и секреторной фосфолипазы A2) в патогенез врожденной пневмонии и ее исходов у глубоко недоношенных детей. Выявлено увеличение концентрации сурфактантного протеина D и белка клеток Клара в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови, кателицидина LL37 и секреторной фосфолипазы A2 в фарингеальном аспирате у глубоко недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в раннем неонатальном периоде. Установлено, что у детей с врожденной пневмонией, сформировавших в последующем бронхолегочную дисплазию, статистически значимо меньше содержание сурфактантного протеина D и белка клеток Клара в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Летальный

исход при врожденной пневмонии сопряжен с низкой концентрацией кателицидина LL 37 в фарингеальном аспирате.

В 6 главе автором показана причастность полиморфизма генов системы детоксикации глутатион-S-трансфераз и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса к развитию врожденной пневмонии и неблагоприятного исхода перинатальной патологии у обследованных детей.

В 7 главе обобщены полученные результаты и в виде схем показаны новые патогенетические механизмы формирования врожденной пневмонии и ее исходов, а также алгоритм диагностики врожденной пневмонии и прогнозирования исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей.

Обсуждение полученных результатов – логично и целостное.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации позволяют рекомендовать использование результатов работы в практическом здравоохранении, образовательной деятельности профильных учебных заведений.

Автореферат соответствует основным положениям и содержанию диссертации и включает все основные структурные элементы, что соответствует требованиям руководящих документов. Заключительная часть автореферата содержит список работ автора, опубликованных по теме диссертации.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Необходимо отметить, что автор настолько подробно и логично формирует концепцию патогенеза, куда входят все изучаемые генетические, биохимические факторы в сопоставлении с клиническими симптомами, течением заболевания и исходами, что дает возможность при прочтении работы найти ответы на все вопросы. Поскольку все таблицы и алгоритмы построены очень четко, включают цифровые пограничные значения каждого

фактора и при этом с известной специфичностью и чувствительностью каждого из них в общем комплексе оценки наличия врожденной пневмонии, предполагаемого течения и исхода, то остается единственный вопрос о степени реальности включения этих обследований в клиническую практику. Возможно ли это, в каком объеме, каковы затраты?

Если невозможно внедрить весь комплекс обследований, то что бы вы рекомендовали внедрять в практику в первую очередь?

Что Вы считаете наиболее важным – диагностику наличия врожденной пневмонии или оценки отдаленных рисков?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

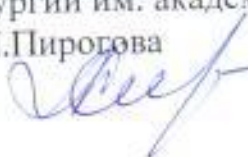
Таким образом, диссертация Шиловой Наталии Александровны «Врожденная пневмония у глубоко недоношенных новорожденных: механизмы формирования, диагностика, прогнозирование исходов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является законченной научно-квалифицированной работой, выполненной при научном консультировании профессора, доктора медицинских наук Чаша Т.В., в которой на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические положения, методологические решения научной и практической проблемы - диагностики врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных и прогнозирования исходов перинатальной патологии данной категории детей для улучшения их состояния здоровья в раннем возрасте. Полученные данные можно квалифицировать как научное достижение в развитии отечественной педиатрии, внедрение которых вносит значительный вклад в снижение инвалидизирующих заболеваний среди глубоко недоношенных детей, что имеет важное значение для педиатрии и общества в целом.

Диссертационная работа Шиловой Н.А. «Врожденная пневмония у глубоко недоношенных новорожденных: механизмы формирования,

диагностика, прогнозирование исходов» соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 20.03.2021 № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделом неонатологии и патологии
детей раннего возраста,
Руководитель научно-практического центра коррекции
развития детей раннего возраста ОСП-НИКИ
педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е.Вельтищева
ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И.Пирогова
Минздрава России



Кешишян Елена Соломоновна

Подпись профессора Кешишян Е.С. «удостоверяю»

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна
08.09.2022 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянинова, д.1

Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: rsmu@rsmu.ru