

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Романюка Федора Петровича
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

Актуальность исследования определяется частотой врожденной пневмонии, которая увеличивается по мере снижения гестационного возраста, а также значимостью вклада перинатальной патологии в заболеваемость детей более старшего возраста, инвалидность, младенческую и детскую смертность.

Диссертационная работа Шиловой Наталии Александровны является актуальной проблемой неонатологии в области смежных дисциплин (анестезиологии - реаниматологии, пульмонологии, иммунологии), посвященной изучению патогенеза развития врожденной пневмонии (ВП) у глубоко недоношенных детей.

В доступных источниках литературы отечественных и зарубежных авторов сведения о патогенезе ВП у новорожденных с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой (ОНМТ) немногочисленны, фрагментарны, противоречивы в особенности касаясь иммунологических и молекулярно-генетических аспектов.

К настоящему времени хорошо изучены этиология и тактика антибактериальной терапии, генетическая предрасположенность формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД), разработаны и внедрены в практику принципы диагностики ВП. В то же время остаются не до конца выяснены вопросы патогенеза ВП у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, особенно касающиеся роли и места пневмопротеинов, неспецифических факторов гуморального иммунитета (кателицидин, фосфолипаза А2), а также молекулярно-генетических факторов, имеющие диагностическое и прогностическое значение.

Исследование основано на качественном научном подходе с использованием данных на индивидуальном уровне, призвано установить новые патогенетические механизмы развития врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных, а также улучшить систему прогнозирования неблагоприятных исходов перинатальной патологии у данной категории детей для улучшения их состояния здоровья в раннем возрасте.

Морфофункциональная незрелость бронхолегочной системы наряду с особенностями состояния факторов врожденного иммунитета, определяющих тяжесть течения ВП требуют дальнейшего изучения для определения оптимальной терапии



определяющей благоприятный исход заболевания, в т.ч. снижение инвалидизации таких больных.

Актуальность выбранной темы обусловлена высокой, до 38% случаев, летальностью от ВП у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ.

Очевидна необходимость проведения научного поиска молекулярно-генетических маркеров определяющих риск развития ВП и её исходов, что может быть ключом оптимизации терапии и профилактики неблагоприятных исходов (формирование БЛД, инвалидности, летальный исход).

Не менее актуальным является изучение катамнеза новорожденных с позиции оценки их состояния здоровья в отдаленные периоды с учетом уровня функционального состояния основных систем организма для определения групп здоровья и соответственно проведение диспансеризации.

В связи с вышеперечисленным следует признать, что тема диссертационной работы Н.А. Шиловой является актуальной, перспективной, а сама диссертация своевременна и значима для науки и практики.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы, и рекомендации в полной мере аргументированы и подтверждены результатами анализа достаточного количества данных.

Объем исследований у 274 больных, включая 157 новорожденных с ВП со сроком гестации менее 32 недель с массой тела менее 1500 г. и дизайн исследования соответствуют поставленным задачам в диссертационной работе представляется достаточным для обеспечения статистически достоверных результатов.

Цель исследования сформулирована четко, она заключается в изучении новых механизмов в патогенезе ВП у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, научном обосновании алгоритма диагностики и прогнозировании исходов перинатальной патологии у недоношенных детей для улучшения их состояния здоровья.

Поставленные задачи и выносимые положения на защиту соответствуют определенной цели исследования, а их решение проведено на высоком методологическом уровне.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов подтверждены тщательностью и многоплановостью проведенных исследований, включающих анализ демографических показателей детей с ЭНМТ и ОНМТ, морфологических данных, а также углубленного клинико-anamnestического, катамnestического, иммунологического, молекулярно-генетического и инструментального обследований.

Выводы и практические рекомендации соответствуют материалам, представленным в диссертации. Основываясь на результатах, полученных при использовании статистического анализа, автором обоснован вклад отдельных факторов в реализацию риска развития ВП и ее исходов, а также исходов перинатальной патологии. Конкретизация степени риска на индивидуальном уровне с использованием автоматизированной программы прогнозирования неблагоприятного исхода способствует решению проблемы сохранения здоровья детей. Диссертационная работа содержит обоснованное решение актуальных задач и, соответственно, проблемы сохранения здоровья детей с современных позиций медицинской науки и практики.

Достоверность результатов и, соответственно, выводов подтверждается тщательным формированием автором выборок для отдельных этапов целостного исследования с подробным описанием критериев включения и исключения.

Таким образом, выполненный объем исследования, глубокий, всесторонний анализ собственного материала с применением адекватных статистических методик, позволяет считать все представленные в диссертации положения, выводы и рекомендации убедительными и обоснованными.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Автором расширены представления о патогенезе ВП: выявлены биохимические, молекулярно-генетические детерминанты ее развития и исхода. В исследовании установлены молекулярно-генетические предикторы летального исхода и инвалидности со стойким нарушением здоровья у глубоко недоношенных детей.

Автором проведена комплексная оценка состояния здоровья детей, родившихся глубоко недоношенными, в возрасте трех лет. На основании анамнестических и клинических параметров автором были выявлены факторы риска развития неблагоприятного исхода перинатальной патологии, среди которых было проведено ранжирование и впервые разработана автоматизированная программа прогнозирования исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей.

Разработана научная концепция определяющая значимость содержания пневмопротеинов (сурфактантного протеина D и белка клеток Клара) и неспецифических гуморальных факторов защиты (кателицидина LL37, секреторной фосфолипазы A2) у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ.

Научная и практическая значимость исследования

Результаты проведенных Шиловой Н.А. исследований, безусловно, имеют ценность для науки и практики. На основе комплексного изучения развития ВП у глубоко недоношенных детей, включая клинико-анамнестические, молекулярно-генетические, и

иммунологические аспекты существенно дополнены и расширены фундаментальные представления о патогенезе заболевания, а также дана научно обоснованная объективная оценка состояния здоровья этих детей в возрасте 3-х лет.

Выявлены особенности содержания пневмопротеинов у глубоко недоношенных детей с врожденной пневмонией; установлены особенности механизмов регуляции воспаления на местном и системном уровне у глубоко недоношенных детей с ВП; установлена роль молекулярно-генетических факторов в развитии ВП и неблагоприятных исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей. В результате проведенных исследований получены 2 патента на изобретение и разработана автоматизированная программа:

- «Способ прогнозирования БЛД у детей с ВП» (патент на изобретение № 2439569 от 12.11.2010г)
- «Способ прогнозирования исходов ВП у глубоко недоношенных новорожденных» (патент на изобретение № 2543343 от 27.01.2015г.)
- на основании выявленных в исследовании значимых клинико-анамнестических данных разработана автоматизированная программа прогнозирования неблагоприятного исхода перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500г. (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021663180 от 12.08.2021).
- алгоритм диагностики ВП и прогнозирования исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей.

Результаты работы внедрены на клинической базе кафедры. Они используются в учебном процессе ординаторов и аспирантов по специальности «Неонатология» и «Педиатрия», а также в рамках профессиональной программы повышения квалификации врачей (неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, педиатров) на базе симуляционно-тренингового центра.

Сформулированные автором выводы и результаты исследования доложены и обсуждены более чем на 40 научно-практических конференциях, Всероссийских конгрессах, съездах детских врачей, съездах педиатров России, в т.ч. с международным участием, ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины, Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» и др. Результаты работы представлены в реферируемых научно-практических журналах (53 печатных работы, из них 16 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК для опубликования основных результатов диссертаций на

соискание ученой степени кандидата и доктора наук, в том числе 9 статей в международных журналах).

Личный вклад автора

На всех этапах диссертационного исследования данные получены при непосредственном участии автора. Планирование работы, разработка методологии и общей концепции диссертационного исследования проводилось совместно с научным консультантом д.м.н., профессором Т.В. Чаша. Автору принадлежит ведущая роль при осуществлении отбора больных в группы, их клиническое обследование и наблюдение до 3-х летнего возраста с заполнением разработанных карт наблюдения и информированного согласия законного представителя пациентов.

Проведён критический анализ данных литературы по теме диссертации. Осуществлён анализ и интерпретация полученных результатов обследования с их статистической обработкой. Сформулированы выводы и практические рекомендации, построены алгоритмы диагностики ВП и неблагоприятного прогноза перинатальной патологии.

Представлены результаты работы в многочисленных публикациях и в виде докладов в соавторстве. Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Личный вклад автора составляет 80%.

Содержание диссертации

Диссертационная работа построена по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов исследования (глава 2), результатов собственных исследований (главы 3, 4, 5, 6, 7), заключения (обсуждение практических результатов), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 386 источников, в том числе 140 отечественных и 246 зарубежных. Диссертация изложена на 259 страницах компьютерного текста и содержит 53 таблицы, 14 рисунков и 2 схемы, отражающие в полном объеме цель и решение задач исследования.

Во введении автор логично обосновывает актуальность избранной темы диссертационного исследования, а также чётко формулирует, основываясь на изложенной актуальности, цель и задачи работы.

В обзоре литературы автор представляет и аргументировано анализирует опубликованные в отечественной и зарубежной печати результаты проведенных в последние годы исследований по отдельным направлениям диссертационной работы. Значимо преобладают ссылки на статьи зарубежных работ. Автор диссертации демонстрирует хорошие навыки критического анализа публикаций по избранной теме. Приведены данные статей из рецензируемых журналов, индексируемых в Scopus и представленных в ВОЗ.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» представлено описание дизайна исследования. Подробно описаны критерии включения пациентов в исследование, биохимические, молекулярно-генетические и статические методы исследования.

Третья глава диссертации посвящена клинической характеристике обследованных глубоко недоношенных детей. Глава, также, включает подробный анализ заболеваемости, течения беременности и родов у матерей обследованных детей и патоморфологического исследования последов. Достоинством работы является проведенная комплексная оценка состояния детей в возрасте трех лет. Уточнены клиничко-анамнестические факторы риска формирования неблагоприятного исхода к 3-летнему возрасту (наиболее значимыми из которых являются наличие врожденной пневмонии, срок гестации, наличие длительного безводного периода, низкая оценка по шкале Апгар в конце 1 и 5 минуты жизни, высокая оценка по шкале Сильверман, низкие параметры физического развития при рождении (масса тела, длина, окружность головы и груди), ЭНМТ, длительная ИВЛ, ГЗ ФАП), на основании которых разработана автоматизированная программа прогнозирования неблагоприятного исхода перинатальной патологии.

4 и 5 главы посвящены изучению биохимических маркеров с целью прогнозирования развития врожденной пневмонии и ее исходов у глубоко недоношенных детей. Автором установлено 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. У детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию в исходе врожденной пневмонии, установлено отсутствие включения этих механизмов: выявлено не достаточное 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, что обосновывает определение данного белка у глубоко недоношенных новорожденных для прогнозирования исходов врожденной пневмонии.

В 6 главе Шилова Н.А. показала причастность полиморфизма генов системы детоксикации глутатион-S-трансфераз и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса к развитию врожденной пневмонии. Выявлены аллели и генотипы как увеличивающие риск развития данной патологии и ее неблагоприятных исходов, так и «протективные». Установлены аллели и генотипы ассоциированные с развитием неблагоприятного исхода перинатальной патологии у обследованных детей.

В 7 главе автор исследования обобщает полученные результаты и в наглядном виде (схематично) представляет новые патогенетические механизмы формирования врожденной пневмонии и ее исходов у глубоко недоношенных новорожденных, а также алгоритм диагностики врожденной пневмонии и прогнозирования исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей.

В заключении (обсуждении полученных результатов) подробно и обстоятельно описываются полученные результаты. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, логично вытекают из представленных автором данных.

Полученные диссертантом результаты исследования необходимо включить в образовательную деятельность ВУЗов, в программы ДПО для неонатологов, пульмонологов, педиатров и невропатологов.

Очевидна необходимость издания соответствующих клинических рекомендаций для обеспечения широкой доступности полученных результатов в практической деятельности учреждений здравоохранения II и III уровней оказания медицинской помощи.

Материалы работы целесообразно использовать для дальнейших научных изысканий в изучении перинатальной профилактики и лечении ВП, включая коррекцию иммунных нарушений.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и содержанию диссертации.

Замечания по диссертации

Диссертационная работа Н.А. Шиловой представляет собой заверченный самостоятельный труд. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В качестве недостатков можно отметить незначительные ошибки в обозначении групп (в тб. №22,23). В процессе ознакомления с диссертационным исследованием в плане дискуссии возникли следующие вопросы:

1. Как часто развивался геморрагический синдром при повторном введении сурфактанта?
2. Какой был к/день у умерших новорожденных и какова ведущая причина неблагоприятного исхода?
3. Были ли гистоморфологические отличия у больных с врожденной пневмонией в зависимости от этиологии? Проводилась ли специфическая окраска материала, включая плаценту на грибы рода *Candida*?

Заданные вопросы не снижают общей положительной оценки работы, а также высокой научно-практической ценности диссертационного исследования.

Заключение

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, выполнена на достаточно высоком методическом уровне, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых содержит решение важной проблемы сохранения и улучшения здоровья новорожденных глубоко недоношенных детей путем совершенствования прогнозирования и профилактики неблагоприятных исходов. В диссертации содержится обоснованное решение задач, имеющих несомненное значение для практического здравоохранения и теории неонатологии и педиатрии.

По актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне и практической значимости рецензируемая диссертационная работа 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.

Заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
профессор, доктор медицинских наук

данных

Ф.П. Романюк

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Ф.П.Романюк

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41

Телефон: +7 (812) 303-50-00; e-mail: rectorat@szgmu.ru

e-mail составителя отзыва: pitspb2004@mail.ru

Подпись Ф.П. Романюка ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь ФГБОУ ВО СПбГУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

Д.м.н., доцент

16.08.2022 г.

Е. А. Трофимов

