

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Рюминой Ирины Ивановны на диссертационную работу Шиловой Наталии Александровны «Врожденная пневмония у глубоко недоношенных новорожденных: механизмы формирования, диагностика, прогнозирование исходов» представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

Актуальность темы диссертации

Проблема тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных, прежде всего, врожденной пневмонии, требующих использования высокотехнологичных методов диагностики и лечения, носит медико-социальный характер и занимает одно из центральных мест среди всех разделов клинической неонатологии и организации медицинской помощи новорожденным. Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику новых методов лечения, тяжелое течение врожденной пневмонии, особенно у недоношенных детей, остается одной из основных причин неонатальной смертности. Успехи современной неонатологии обеспечивают высокую выживаемость детей, родившихся больными, и находящихся в критическом состоянии в раннем неонатальном периоде, в том числе, и детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями, однако у выживших нередко формируются тяжелые осложнения, часто приводящие к инвалидности и смертности в старшем возрасте. В связи с этим продолжается поиск наиболее эффективных и безопасных методов диагностики, интенсивной терапии и прогнозирования исходов при врожденной пневмонии. Каждый практический врач хорошо знает, как нелегко бывает поставить диагноз врожденной пневмонии, как трудно определить возбудителя и соответственно, как трудно провести этиотропную терапию. Поэтому само стремление соискателя углубиться в обозначенную проблему заслуживает не только внимания, но и одобрения.

Несмотря на достижения последних лет в изучении инфекционно-воспалительных заболеваний, до сих пор отсутствуют четкие критерии диагностики врожденной пневмонии, так как клиническая картина пневмонии крайне неспецифична, особенно у глубоко недоношенных детей. Поиск современных и надежных критериев ранней диагностики врожденной пневмонии является крайне актуальным. Представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук диссертационная работа Шиловой Н.А. посвящена изучению актуальной проблемы – диагностике и прогнозированию врожденной пневмонии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Автор поставила перед собой цель – установить новые патогенетические механизмы

развития врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных и разработать алгоритм диагностики врожденной пневмонии и прогнозирования исходов перинатальной патологии у данной категории детей для улучшения их состояния здоровья в раннем возрасте. В задачи исследования входило определение клинической характеристики глубоко недоношенных детей с врожденной пневмонией до выписки из стационара, анализ акушерско-гинекологического и соматического анамнеза их матерей и патоморфологического исследования плацент; определение концентрации пневмопротеинов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови; кателицидина LL 37 и секреторной фосфолипазы A2 в фарингеальном аспирате и сыворотке крови, и их значение в формировании врожденной пневмонии, возможность использования этих показателей в диагностике и прогнозировании исходов; выявление молекулярно-генетических факторов риска развития врожденной пневмонии и неблагоприятных исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных новорожденных. В задачи представленного исследования входила также разработка автоматизированной программы прогнозирования неблагоприятного исхода перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и разработка алгоритма диагностики врожденной пневмонии и прогнозирования исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей. Задачи соответствуют поставленной цели. Следует отметить, что основные выводы основывались на комплексной оценке состояния здоровья глубоко недоношенных детей в возрасте до трех лет, перенесших врожденную пневмонию в неонатальном периоде, что характеризует основательность и глубину работы, ее актуальность для педиатрии, как научное, так и практическое значение.

Степень достоверности результатов исследования

Результаты и выводы диссертационной работы основаны на материалах, включающих обследование данных, полученных при обследовании 274 новорожденных, сроком гестации менее 32 недель, массой тела при рождении менее 1500 г, которые составили 2 группы: группу новорожденных с врожденной пневмонией (157 пациентов) и группу – 117 детей без врожденной пневмонии, но с дыхательной недостаточностью, обусловленной респираторным дистресс синдромом. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации базируется на репрезентативном объеме выборочной совокупности что, безусловно, позволило автору получить достоверные и объективные результаты. Для решения поставленных задач автор использовал биохимические, клинко-функциональные, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования. Заслуживает внимания высокий методический уровень выполнения

исследования, использование различных методов сбора и статистической обработки собранного материала и получения достоверных выводов, которые отражают выполнение цели и поставленных задач.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Шиловой Н.А., обусловлена адекватным дизайном исследования, использованием современных диагностических методов, высоким уровнем методов статистического анализа, позволивших автору получить аргументированные данные, сделать обоснованные выводы и разработать практические рекомендации.

Диссертационная работа построена традиционно и содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации, список использованных сокращений и условных обозначений, список литературы. Работа изложена на 259 страницах машинописного текста, иллюстрирована 53 таблицами и 16 рисунками. Список литературы включает 386 источников, в том числе 140 – отечественных, 246 – иностранных.

Положения, выносимые на защиту и выводы, логично вытекают и основываются на полученных автором научных результатах.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации, отражает суть проведенного исследования, выводы и практические рекомендации. Форма изложения соответствует предъявляемым требованиям.

По материалам диссертации опубликовано 53 печатные 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. Основные положения и результаты проведенной работы были представлены в виде научных докладов на региональных, всероссийских конференциях и конгрессах. Количество опубликованных автором работ по теме диссертационного исследования, представление и обсуждение на научных конгрессах подтверждают правомерность представленных положений и выводов.

Результаты диссертационной работы Шиловой Н.А. внедрены в практическую работу отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделений выхаживания недоношенных детей и кабинета катамнеза ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Научная новизна работы заключается в том, что диссертантом впервые предложена концепция, определяющая роль пневмопротеинов, а также кателицидина LL37 и

секреторной фосфолипазы A2 в формировании врожденной пневмонии. Протеин D сурфактанта предотвращает микробную колонизацию эпителия, ингибируя рост патогенных микроорганизмов после их прикрепления к эпителию, стимулирует фагоцитоз связываясь со специфическими рецепторами. Выявлено, что в ответ на воспаление увеличивается концентрация сурфактантного протеина D, который стимулирует фагоцитоз и активирует дендритные клетки и Т-лимфоциты, а также повышается содержание белка клеток Клара в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови, который играет важную иммуносупрессивную и противовоспалительную роль в ткани легких, ингибируя активность провоспалительных факторов: фосфолипазы A2 и фосфолипазы C, фактора некроза опухоли, интерлейкина 1, влияет на миграцию моноцитов и фагоцитов, подавляет хемотаксис фибробластов.

Автором установлено, что у глубоко недоношенных детей с врожденной пневмонией в раннем неонатальном периоде отмечается увеличение содержания кателицидина LL37, бактерицидного белка, повышающего проницаемость клеток, в фарингеальном аспирате, что является защитным механизмом в ответ на воспаление. Участие этих белков в противоинфекционной защите подтверждает тот факт, что у детей, с врожденной пневмонией и бронхолегочной дисплазией содержание сурфактантного протеина D и белка клеток Клара в бронхоальвеолярной лаважной жидкости снижено. У детей умерших от врожденной пневмонии отмечена низкая концентрация кателицидина LL 37 в фарингеальном аспирате.

В клинической практике широко используется определение уровня различных маркеров воспаления, однако их повышение в крови зависит не только от массы тела при рождении и гестационного срока и суток жизни новорожденного ребенка, но и от наличия полиморфизмов генов, обеспечивающих врожденный иммунитет, так как выраженность иммуноактивации является генетически детерминированным процессом. Автором проведено исследование полиморфизма генов системы детоксикации глутатион-S-трансфераз и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса и их роли в развитии врожденной пневмонии. Было установлено, что присутствие в генотипе аллелей *DRB1*04* и *DRB1*15*, а также генотипа *DQB1*0302/0602* ассоциируется с высоким риском развития врожденной пневмонии; присутствие в генотипе аллелей *DRB1*13*, *DQA1*0103*, *DQB1*0501*, генотипов *DRB1*13/13*; *DQA1*0101/0103*; *DQB1*0501/0602*; *GSTM1 +/+ GSTT1 +/+ DRB1*13 DQA1*0501 7 DQB1*0301* снижает риск развития данной патологии, так как, возможно, обеспечивает защитный эффект за счет взаимодействия с хелперными клетками CD4+. Выявлены маркеры предрасположенности к формированию бронхолегочной дисплазии в исходе дыхательных нарушений у глубоко недоношенных новорожденных:

делеционные варианты в генах глутатион-S-трансфераз *GSTM1* 0/0 и *GSTT1* 0/0, а также их сочетанное присутствие. Автором были определены молекулярно-генетические предикторы летального исхода и инвалидности со стойким нарушением здоровья у глубоко недоношенных детей, на основании наличия аллеля *DQA1**0301 и генотипа *GSTM1*+/+ *GSTT1*+/+ *DRB1**13 *DQA1**0301 *DQB1**0602. Наличие аллеля *DQA1**0401 и генотипов *GSTM1* - *GSTT1* +/+ *DRB1**11 *DQA1**0501 *DQB1** 0301 и *GSTM1* - *GSTT1*+/+ *DRB1**15 *DQA1**0102 *DQB1**0602 было ассоциировано с наступлением летального исхода у 10 обследованных детей.

Практическая значимость представленной работы и полученных результатов не вызывает сомнений. Определение содержания сурфактантного протеина D и белка клеток Клара в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови; кателицидина LL 37 и секреторной фосфолипазы A2 в фарингеальном аспирате и сыворотке крови, исследование полиморфизма генов системы детоксикации и HLA II класса позволило диссертанту предложить современный алгоритм диагностики врожденной пневмонии, что дает также возможность прогнозирования бронхолегочной дисплазии у детей с врожденной пневмонией и прогнозирования исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей.

По результатам комплексной оценки состояния здоровья детей, родившихся глубоко недоношенными до 3-летнего возраста разработана автоматизированная программа прогнозирования исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей.

Результаты и выводы диссертационного исследования представляют значительный интерес для педиатров, неонатологов, реаниматологов и детских пульмонологов. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в научном и образовательном процессах на базе профильных организаций, в повседневной работе перинатальных центров, неонатологических и педиатрических стационаров.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Шиловой Наталии Александровны «Врожденная пневмония у глубоко недоношенных новорожденных: механизмы формирования, диагностика, прогнозирование исходов» нет. При рецензировании диссертационной работы возникают вопросы, которые могут быть предметом дискуссии.

1. Вами установлены, молекулярно-генетические предикторы летального исхода и инвалидности со стойким нарушением здоровья у глубоко недоношенных детей. В каком возрасте мы можем использовать результаты обследования, чтобы дать такой пессимистический прогноз?
2. Какой из исследуемых Вами показателей коррелирует с известными маркерами системной воспалительной реакции?

Высказанные замечания не носят принципиального характера.

Заключение

Диссертация Шиловой Наталии Александровны «Врожденная пневмония у глубоко недоношенных новорожденных: механизмы формирования, диагностика, прогнозирование исходов», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ Т.В. Чаша, является научно-квалификационной работой, представляющей собой научное достижение, связанное с решением проблемы определения патогенетических механизмов развития врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных и, на основании этого, разработкой алгоритма диагностики врожденной пневмонии и прогнозирования исходов, что имеет важное значение для педиатрии, неонатологии, реаниматологии и пульмонологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.13 г., со всеми действующими изменениями), а ее автор Н.А. Шилова заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. «Педиатрия».

Официальный оппонент:

Заведующая отделением патологии
новорожденных и недоношенных детей
ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России
д.м.н., заслуженный врач РФ

Рюмина Ирина Ивановна

Подпись д.м.н., И.И.Рюминой заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова»
Минздрава России, кандидат
медицинских наук, доцент



Павлович Станислав Владиславович

117997, г. Москва
ул. Академика Опарина, д.4
e-mail: secretariat@oparina4.ru
Телефон: 8(495)438-85-07

05.09.2022 г.