ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу А. С. Панченко на тему: «Патогенетическая характеристика и прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология

Диссертационная работа Панченко А.С. посвящена одной из актуальных медико-социальных проблем в современный период – изучению молекулярно-генетических механизмов формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей для разработки и обоснования подходов диагностики и прогнозированию.

В последние годы одной из значимых проблем во всем мире остается неуклонный рост детей, родившихся недоношенными. Болезни легких занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости новорожденных и во многом определяют показатели младенческой смертности. В настоящее время многочисленные исследования, касающиеся вопросов этиологии, патогенетических механизмов развития разрознены и порой противоречивы. Неоднозначность воздействия причинных факторов в генезе бронхолегочной дисплазии (БЛД), тяжести течения предполагает поиск новых способов диагностики. Дальнейшего изучения требует морфологическая перестройка легких, бронхов и сосудов при различных формах и степени тяжести БЛД у детей, что поможет определить прогноз и исход формирования бронхолегочных заболеваний у недоношенных детей.

В связи с чем, актуальными и вполне обоснованными являются предпринятые автором исследования, позволяющие на основании комплексного изучения факторов риска, клинической картины, патогенетических механизмов и морфологических данных выявить закономерности формирования и разработать подходы к ранней диагностики и прогнозированию бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Теоретическая и практическая значимость работы определяется тем, что полученные в ходе исследования данные вносят существенный вклад в понимание механизмов формирования бронхолегочной дисплазии, а также дополняют существующие представления о роли генетических факторов в развитии патологии у недоношенных детей.

Установлено, что одним из предикторов формирования БЛД является наличие у недоношенных детей однонуклеотидных замен в генах ферментов (MnSOD 60, EPHX 113, eNOS3). Использование неинвазивной технологии оценки респираторного воспаления у новорожденных детей позволяют получить дополнительные сведения, касающиеся патогенеза заболеваний бронхолегочной системы у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде.

Комплексный подход при анализе данных анамнеза, клинических, лабораторных, генетических и морфологических показателей позволяет разработать новые диагностические и прогностические критерии развития бронхолегочной дисплазией. Выявленные и обоснованные информативные факторы риска развития бронхолегочной дисплазии и предикторы болезни тяжелой степени, могут быть использованы во врачебной практике и фундаментальной науке. Важность и актуальность данного диссертационного исследования А.С. Панченко представляется, как с позиции практической педиатрии, так и фундаментальной медицины.

В связи свыше изложенным диссертационная работа Панченко А.С. является актуальной в теоретическом и практическом плане.

Диссертация построена по классическому образцу и представляет собой рукопись, изложенную на 241 страницах машинописного текста на русском языке. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Литературный указатель содержит 383 источника, в том числе 233 отечественных и 150 зарубежных авторов.

Иллюстрационный материал, представленный 54 таблицами, 5 рисунками, схемами информативен и отражает наиболее ключевые и важные результаты.

Во введении автор аргументировано, со ссылками на источники современной литературы, обосновывает актуальность проблемы.

В обстоятельном **обзоре литературы** (**глава 1**) изложены современные представления о патогенезе бронхолегочных заболеваний у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде. Рассматриваются вопросы, касающиеся бронхолегочной дисплазии, как варианта хронического заболевания легких, иммунобиохимические маркеры бронхолегочной дисплазии у детей раннего возраста, роль полиморфизма генов в формировании бронхолегочной патологии, а также патоморфологическая картина БЛД у детей. В заключение главы Панченко А.С. обосновывает актуальность выбранного направления исследования.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» автор представляет методические приемы исследования. Автором представлена подробная характеристика групп обследованных детей. Объем исследований достаточен для достижения поставленной цели. Согласно дизайну исследования в группы обследованных включены 341 ребенок неонатального и грудного возраста. На первом этапе обследовано 97 новорожденных детей раннего неонатального периода с различной бронхолегочной патологией (пневмония, респираторный дистресс синдром, транзиторное тахипноэ), на втором - дети грудного возраста, с клиникой бронхолегочной дисплазии (121 ребенок) и без неё (68 детей). На третьем этапе - умершие недоношенные дети (55 детей).

Степень обоснованности и достоверность научных положений не вызывает сомнений. Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением широкого спектра современных высокотехнологичных и адекватных поставленным задачам методов исследования (клинико-анамнестические, инструментальные, иммунологические, биохимические,

морфологические, статистические и другие). Статистическая обработка полученных результатов проведена в соответствии с международными правилами и стандартами.

Результаты собственных исследований представлены в третьей и четвертой главах. Третья глава состоит из 9 разделов, изложенных в логической последовательности в соответствии с поставленными задачами. При описании полученных результатов Панченко А.С. проводит их глубокий анализ и обсуждение. Подробно рассматривает особенности течения анте- и интранатального периодов у беременных женщин и возможные неблагоприятные факторы, которые могли повлиять на преждевременные роды. Оценивает некоторые маркеры острого воспаления в респираторном тракте с применением неивазивных методов (конденсат выдыхаемого воздуха, трахеобронхиальный аспират).

Автор подробно характеризует бронхолегочную дисплазию, разрабатывает и обосновывает молекулярно-клеточные предикторы хронического воспаления. Панченко А.С. подробно и убедительно представляет в сравнительном плане морфологические и морфометрические особенности изменений в зависимости от формы проявления БЛД у недоношенных детей.

Глава 4 «Прогнозирование развития бронхолегочной дисплазии» посвящена анализу полученных данных и оценки прогноза заболевания. Панченко А.С. с помощью современных статистических методов приводит результаты корреляционных взаимоотношений между изученными анамнестическими клинико-лабораторными параметрами у детей с БЛД. Рассматривает прогноз развития БЛД, в том числе и в зависимости от генетических особенностей пациентов.

В разделе «Заключение» автор обсуждает результаты собственных исследований. Данный раздел написан грамотно, с высокой степенью научной доказательности и знанием не только собственного фактического

материала, но главное – знанием соответствующей литературы, что позволило автору разработать концептуальную схему, отражающую основные патогенетические механизмы развития БЛД у недоношенных детей.

Выводы и научные положения работы логично вытекают из полученных результатов, статистически обоснованы.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на представительных научных международных, всероссийских и региональных конференциях, симпозиумах. По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ, в том числе 17 статей в журналах рекомендованных ВАК РФ.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет. Вместе с тем, хотелось бы обратить внимание автора на отдельные замечания и задать вопросы.

– В научной новизне не понятно, какую разработанную модель прогноза формирования тяжелой степени БЛД у недоношенных детей автор имел в виду. Далее, в теоретической значимости она же (модель) перспективная для клинических исследований. Поясните?

– В научной новизне показано, что использование неивазивных диагностических методик позволяет выявлять у недоношенных детей маркеры воспаления дыхательных путей: дисбаланс метаболитов оксида азота и жирных кислот в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ), наличие эластазы нейтрофилов и иммуноглобулинов в трахеобронхиальном аспирате. Однако этот вопрос не обсуждается в заключение и не отражен в выводах.

– В обзоре литературы, в ряде случаев, отсутствует последовательность изложения материала. В заключение главы 1.5… «изучение полиморфизма генов… имеет патогенетическое значение в формировании БЛД» или «диагностикой механизмов развития данных заболеваний». Как понять?

– В методах исследования (стр. 77) важно уточнить в течение какого времени и при какой температуре хранили биологический материал для исследования (не ограничиваться… получали сыворотку, хранили в холодильнике, … «буккальный эпителий забирали, хранили в холодильнике»).

– В главе 4.1. необходимо объяснить установленные корреляционные взаимоотношения между изученными анамнестическими и клинико-лабораторными параметрами у детей с БЛД. Требует уточнения и заключение по этой главе.

– Вы заключаете (глава 4.3) что прогностическими предикторами риска развития тяжелой БЛД у недоношенных детей являются гестационный возраст ребенка, уровень IgG и IL-10, содержание эластазы нейтрофилов в сыворотке крови. Так ли это? Указанные показатели изменяются и при не тяжелой бронхолегочной дисплазии. Может быть, речь идет об информативных показателях, позволяющих дифференцировать тяжелую и не тяжелую формы БЛД?

– Что касается практических рекомендаций, то возникает ряд вопросов, для кого предназначены эти рекомендации, каким образом тактика лечебно-профилактических мероприятий у новорожденного недоношенного ребенка должна определяться с учетом риска развития БЛД? Не понятно, каким образом и кто будет оценивать информативные признаки оценки прогноза тяжести БЛД?

Заключение. Диссертационная работа А.С. Панченко на тему «Патогенетическая характеристика и прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема патологической физиологии - выявлены закономерности и механизмы формирования

бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей и разработаны подходы к диагностики и прогнозированию заболевания. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03. – патологическая физиология.

Официальный оппонент:
Доктор медицинских наук, профессор
Заведующая лабораторией иммуно-биохимических
и молекулярно-генетических исследований
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Восточно-Сибирский
институт медико-экологических исследований» Г.М. Бодиенкова

Адрес: 66582. Россия, Иркутская область,
г. Ангарск, 12а микрорайон, д.3, а/я 1170
E-mail: immun11@yandex.ru
тел.+7(3955)55-75-66

Подпись д.м.н., профессора Г.М. Бодиенковой
Заверяю:
Начальник отдела кадров Е.А. Мандрик

« 09» декабря 2015 г.