

УТВЕРЖДАЮ
Ректор
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Уральский государственный
медицинский университет»



Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
член-корреспондент РАН, д.м.н., проф.

О.П. Ковтун
О.П. Ковтун
« 9 » мая 2020 г.

ОТЗЫВ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Серебряковой Елены Николаевны на тему «Система эритрона в патогенезе критических состояний у новорожденных детей», представленной в диссертационный совет Д 001.038.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность научного исследования

Современные технологии выхаживания, применяемые в перинатальной медицине, в последние годы позволили в значительной степени улучшить прогноз для выживаемости и дальнейшего развития в онтогенезе детей, перенесших критические состояния в периоде новорожденности. Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) – это клиническая реализация ответа организма на взаимодействие универсальных патофизиологических феноменов – воспаление, повреждение, иммунный ответ. Для клинициста важным является знание критериев исхода СПОН – клинических, лабораторных, т.е. предикторов благоприятного или неблагоприятного

прогноза, с целью своевременного эффективного лечения критических состояний, явившихся этиологической причиной развития полиорганной недостаточности. Поэтому исследования, направленные на изучение механизмов адаптационных реакций кроветворной, иммунной, нейроэндокринной систем, обеспечивающих гомеостаз, на любое повреждение, имеют не только важное научное значение, но и представляют интерес для клиницистов, с точки зрения формирования стратегии профилактики развития критических состояний и их эффективного лечения.

С учетом сказанного, актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений. Цель исследования, направленная на разработку клинических и лабораторных (гематологических) маркеров прогнозирования степени тяжести, течения и исходов СПОН у новорожденных для оптимизации ведения детей с данной патологией, является обоснованной в свете актуальности для современной клинической практики и научной парадигмы этиологии и патогенеза СПОН у новорожденных детей. Задачи исследования полностью подчинены цели и раскрывают сущность и последовательность выполнения работы.

Связь с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Серебряковой Е.Н. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Критические состояния у детей в различные возрастные периоды».

Новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе Серебряковой Е.Н. разработана концепция вклада системы эритрона в патогенез критических состояний и возможности использования параметров системы эритрона для прогнозирования исхода синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных детей. Автором установлены особенности эритроидного кроветворения и

морфофункционального состояния эритроцитов у новорожденных со СПОН. Показано, что для СПОН у новорожденных характерным является ускорение эритропоэза, активация «стрессового эритропоэза» - реактивация и персистенция синтеза фетального гемоглобина, повышенная частота выявления нормобластов в периферической крови, нарушение морфофункционального состояния эритроцитов. Тщательный анализ взаимосвязей показателей эритроэза с гестационным возрастом, массой тела при рождении, тяжестью течения СПОН и его исхода у новорожденных детей позволили установить ряд закономерностей:

- показано, что наиболее выраженные изменения системы эритроэза имеют место при развитии тяжелого СПОН;

- доказано, что наиболее выраженные нарушения морфофункционального состояния эритроцитов, значительная активация стрессового эритропоэза и интенсивности перекисного окисления липидов более характерны для новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении;

- установлена динамика изменения эритроцитарной активности на протяжении первого месяца в зависимости от тяжести СПОН - у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН активность эритроидного кроветворения в позднем неонатальном периоде снижается, а у новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН высокая активность эритроидного кроветворения сохраняется в течение неонатального периода;

- отмечена разнонаправленность показателей эритроэза у новорожденных с летальным исходом в позднем неонатальном периоде - наряду со значительным угнетением эритроидного кроветворения (прогрессивное снижение уровня и индекса продукции ретикулоцитов,) имеют место признаки стрессового эритропоэза (повышение нормобластов в периферической крови, высокие показатели анизоцитоза, персистенция синтеза фетального гемоглобина).

На основании применения множественной логистической регрессии,

направленной на вычисление этиологического вклада критических состояний новорожденного в развитие СПОН, установлено, что наиболее значимым фактором в развитии СПОН имеет сепсис. Таким образом, на «модели» сепсиса проведена оценка состояния системы эритрона у новорожденных с полиорганной недостаточностью.

На основании последовательного анализа клинических и лабораторных критериев с использованием шкал SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD, определена прогностическая значимость, с расчетом показателей диагностической чувствительности и специфичности, шкалы NEOMOD в совокупности с показателями системы эритрона в развитии неблагоприятного (летального) исхода у новорожденных со СПОН. Этим автор подчеркнул, что наряду с существующими и доказавшими свою эффективность шкалами, оценка показателей системы эритрона позволяет увеличить точность прогноза развития неблагоприятного исхода у новорожденных с СПОН.

Значимость полученных результатов для развития отрасли

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, дополняют существующие представления о патогенезе СПОН у новорожденных детей, углубляют знания о клиническом значении отдельных показателей системы эритрона, системы перекисного окисления липидов в развитии и течении СПОН. Разработанный алгоритм ведения новорожденных со СПОН, построенный на совокупной оценке клинической значимости симптомов и лабораторных признаков, позволяет с высокими значениями диагностической чувствительности и специфичности прогнозировать неблагоприятный (летальный) исход. Внедрение данного алгоритма будет способствовать индивидуализации терапии, диагностического процесса и, в целом, влиять на снижение риска летального исхода у новорожденного ребенка с развившимся СПОН.

Практическую ценность представляют результаты анализа прогностической значимости шкал SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD в

отношении риска прогнозирования ретинопатии, БЛД, тяжелого поражения ЦНС. В логической связи с этим находятся результаты анализа детей дошкольного возраста, перенесших критические состояния в периоде новорожденности. Данные, свидетельствующие о высокой частоте формирования у этих детей психических и поведенческих расстройств, заболеваний нервной, эндокринной, пищеварительной систем, низких темпов физического и нервно-психического развития в дошкольном возрасте, высокой восприимчивости к острым респираторным инфекциям, должны являться основой для совершенствования существующих в современной клинической практике программ реабилитации детей, имевших осложненное течение перинатального и позднего неонатального периодов, с обеспечением максимально возможного восстановления нарушенных функций.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы, аргументированы и достоверны. Вынесенные на защиту положения основаны на глубоком анализе данных литературы и критической оценке собственных результатов исследования. Обоснованность и достоверность результатов исследования достигнуты в результате:

- тщательно разработанного дизайна исследования, предполагающего проведение 2-х этапов (3-х подэтапов) исследования;
- в соответствии с задачами на каждом этапе – формирования групп сравнительного анализа;
- разработки для каждого этапа критериев соответствия;
- формирования выборок исследования, отвечающих законам репрезентативности (объем выборки – 485 человек), что позволяет экстраполировать полученные результаты на генеральную (популяционную) совокупность новорожденных с данной патологией;
- использования для клинической оценки состояния новорожденных нескольких шкал (SNAPPE II, CRIB II, NEOMOD), что позволило

максимально объективизировать степень тяжести состояния новорожденного;

- применения базы инструментального сопровождения – методов исследования системы эритрона, отвечающих цели и задачам исследования;

- применения комплекса методов медицинской статистики, включающего, наряду с традиционной описательной статистикой параметрических и непараметрических показателей, методы аналитической статистики: для оценки связи – корреляционный анализ, для определения прогноза - ROC-анализ с вычислением показателей чувствительности и специфичности; для оценки этиологического вклада критических состояний в развитие СПОН – метод множественной логистической регрессии.

В целом, объем выполненных исследований, лабораторно-инструментальное сопровождение, использованные методы статистического анализа позволяют считать научную новизну, выдвигаемые положения, выводы работы, практические рекомендации аргументированными, обоснованными и достоверными.

Рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в работе отделений неонатологии, отделений реанимации и интенсивной терапии перинатальных центров, педиатрических стационаров, занимающихся лечением и реабилитацией детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде. Разработанный и научно обоснованный алгоритм по ведению детей с СПОН рекомендуется опубликовать в качестве методического пособия для внедрения в клиническую практику. Материалы диссертационного исследования должны использоваться при реализации образовательных программ подготовки кадров высшей квалификации.

В процессе анализа и обсуждения диссертационной работы Серебряковой Е.Н. принципиальных замечаний не возникло. Однако хотелось бы обратить внимание автора на следующее:

1. Важным замечанием в диссертационном исследовании прозвучало упоминание о связи увеличения количества гемофагоцитарных макрофагов с активацией системного воспалительного ответа и СПОН у взрослых пациентов со ссылкой на литературные источники. При этом автором исследования указывается (с приведением очень наглядной фотоиллюстрации) на случаи выявления гемофагоцитирующих макрофагов в периферической крови новорожденных, ассоциированных с тяжелыми проявлениями СПОН, сепсисом и летальным исходом. С учетом современных знаний о клиническом значении и прогностической роли ГФС в развитии заболеваний, сопровождающихся системным воспалительным ответом, целесообразно было бы «развить» эту линию патогенеза реакции системы кроветворения с целью определения ее прогностической роли в развитии исхода при критических состояниях у новорожденных детей.

В порядке дискуссии возможным является задать следующий вопрос:

1. Чем принципиально отличается прогностическая оценка совокупности клинических и лабораторных критериев для риска летального исхода в раннем неонатальном, позднем неонатальном и постнеонатальном периодах?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Серебряковой Елены Николаевны «Система эритронов в патогенезе критических состояний у новорожденных детей», представленная на соискание ученой степени доктора наук по специальности 14.01.08 - Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы – оптимизации подходов к оказанию медицинской помощи новорожденным детям с критическими состояниями на основании разработанной научно-обоснованной концепции роли системы эритронов в диагностике и прогнозировании исходов синдрома полиорганной недостаточности, обладающее важным практическим и научным значением для педиатрии.

По актуальности темы, организационно-методическому уровню, научной новизне, практической значимости, объему проведенного

исследования, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работе и научных публикациях, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Серебрякова Елена Николаевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Отзыв на диссертацию Серебряковой Елены Николаевны «Система эритрона в патогенезе критических состояний у новорожденных детей» обсужден и одобрен на заседании сотрудников кафедры госпитальной педиатрии 25 мая 2020 г. (протокол № 21).

заведующая кафедрой госпитальной педиатрии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
декан педиатрического факультета,
д.м.н, профессор



Вахлова Ирина Вениаминовна

Подпись д.м.н., проф. Вахловой И.В. заверяю:
Начальник Управления кадровой
политики и правового обеспечения
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



Чупракова С. В.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)

Почтовый адрес: 620028, РФ, обл. Свердловская (66), Екатеринбург, ул.
Репина, д. 3;

Фактический адрес: 620028, РФ, обл. Свердловская (66), г. Екатеринбург, ул.
Репина, д. 3;

Тел.: (343) 214-86-71; Факс: (343) 371-64-00; E-mail: usma@usma.ru; Веб-
сайт: www.usma.ru

«27» мая 2020 г.