

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента Панченко Александры Сергеевны на диссертационную работу Серебряковой Елены Николаевны «Система эритрона в патогенезе критических состояний у новорожденных детей», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность темы диссертационного исследования

Согласно данным современной литературы и клинической практике новорожденные дети входят в группу высокого риска из педиатрической популяции по показателю смертности от синдрома полиорганной недостаточности. Особую группу составляют новорожденные, родившиеся раньше срока, прежде всего младенцы с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, которые имеют самые высокие показатели заболеваемости и неблагоприятные исходы в результате реализации синдрома полиорганной недостаточности.

Известно, что неонатальный период является критическим для развития и поражения органов и систем. Воздействие неблагоприятных антенатальных факторов и повреждающих механизмов в неонатальном периоде значительно увеличивают риск возникновения заболеваний у новорожденных, особенно нервной, дыхательной, иммунной системы. Перенесенный синдром полиорганной недостаточности в неонатальном периоде в дальнейшем приводит к расстройствам в темпах нервно-психического и физического развития, высокой восприимчивости к острым респираторным инфекциям у детей в старшем возрасте.

Изучение патогенеза синдрома полиорганной недостаточности занимались исследователи на протяжении многих десятилетий, однако, у новорожденных, особенно недоношенных детей, патогенетические механизмы изучены не до конца. В настоящее время имеются научные литературные публикации, которые описывают патофизиологические процессы, приводящие к синдрому полиорганной недостаточности. Так известно, что основным из звеньев патогенеза данного

состояния считают системный воспалительный ответ, оксидативный стресс и нарушение микроциркуляции.

В клинической неонатологии использование современных методов исследования гематологических параметров, позволяющих извлечь максимальную информацию и требующих небольших объемов крови, достаточно актуально. Патологические изменения в системе эритрона при развитии критического состояния у новорожденного могут вносить свой вклад в патогенез синдрома полиорганной недостаточности, обуславливая нарушение микроциркуляции в результате нарушения деформируемости эритроцитов, увеличивая интенсивность процессов перекисного окисления липидов, разрушаясь непосредственно в процессе микроциркуляторного русла, и, усиливая тем самым, интенсивность системного воспалительного ответа.

Таким образом, расширение современных представлений о механизмах развития и совершенствования методов диагностики, лечения, прогнозирования исходов синдрома полиорганной недостаточности в неонатологии является очень актуальной для науки и практического здравоохранения проблемой.

Научная новизна исследования

Автор в своем диссертационном исследовании решает важную педиатрическую проблему синдрома полиорганной недостаточности в клиническом, диагностическом и прогностическом плане. Научная новизна исследования Е.Н. Серебряковой «Система эритрона в патогенезе критических состояний у новорожденных детей» не вызывает сомнений. Данная работа посвящена разработке концепции вклада системы эритрона в патогенез критических состояний у доношенных и недоношенных новорожденных детей с различными тяжелыми заболеваниями в неонатальном периоде и дошкольном возрасте.

Научная значимость исследования состоит, прежде всего, в изучение состояния и изменения активности эритроидного кроветворения в группе новорожденных детей, имеющих синдром полиорганной недостаточности и

возможности использования параметров системы эритрона для прогнозирования исхода.

В данном исследовании впервые установлены особенности эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов у новорожденных в зависимости от срока гестации, массы тела при рождении, характера перинатальной патологии, тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности.

Впервые автором показано, что тяжелые проявления синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных сопровождаются выраженными нарушениями морфофункционального состояния эритроцитов, активацией эритропоэза, признаками функционирования стрессового эритропоэза. Проведена корреляционная связь между тяжестью клинических проявлений синдрома полиорганной недостаточности и динамическими изменениями системы эритрона.

Исследователем выявлено увеличение интенсивности процессов перекисного окисления липидов, как при развитии синдрома полиорганной недостаточности, так и при нарастании тяжести синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных. Выявленные автором изменения коррелируют с тяжестью и исходом синдрома полиорганной недостаточности у младенцев.

Автором установлено, что развитие сепсиса у новорожденных в раннем неонатальном периоде сопровождаются в большинстве случаев тяжелыми проявлениями синдрома полиорганной недостаточности, значительными нарушениями морфофункционального состояния эритроцитов, выраженной активацией эритроидного кроветворения.

Серебрякова Е.Н. в своем диссертационном исследовании впервые представляет данные о значительном угнетении эритроидного кроветворения наряду с признаками функционирования стрессового эритропоэза в позднем неонатальном периоде у новорожденных с реализацией синдрома полиорганной недостаточности и летальным исходом.

Важным научным аспектом является использование автором различных оценочных шкал, предназначенных для оценки тяжести состояния новорожденных детей разного гестационного возраста. Впервые в Российской Федерации предложена для использования оценки наличия и тяжести органических дисфункций

шкала NEOMOD в совокупности с оценкой в неонатальном периоде параметров системы эритрона с целью увеличения точности прогноза при реализации синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных детей.

Особого внимания заслуживает изучение автором катамнеза и оценка состояния здоровья детей дошкольного возраста, перенесших критические состояния в неонатальном периоде с различной тяжестью синдрома полиорганной недостаточности. Исследователем получены данные о высокой частоте психических расстройств и расстройств поведения, заболеваний нервной и эндокринной системы, органов пищеварения, низких темпах физического и нервно-психического развития в дошкольном возрасте, высокой восприимчивости к острым респираторным инфекциям у детей, перенесших тяжелые проявления синдрома полиорганной недостаточности в неонатальном периоде.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты научного исследования Е.Н. Серебряковой позволяют дополнить существующие в настоящее время представления о патогенезе синдрома полиорганной недостаточности у доношенных и недоношенных новорожденных с различными заболеваниями в неонатальном периоде.

Оценка показателей системы эритрона в неонатальном периоде позволяет определять риск неблагоприятного исхода, индивидуализировать терапию, снизить вероятность развития неблагоприятного исхода при реализации синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных.

Предложенные шкалы для оценки тяжести синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных различного гестационного возраста в клинической практике показали оптимальную чувствительность и специфичность в предсказании тяжести прогноза и могут быть использованы широко в практической деятельности врача.

В исследовании показано, что в неонатальном периоде синдром полиорганной недостаточности в группе недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении характеризуется наиболее выраженными нарушениями морфофункционального состояния эритроцитов, значительной

активацией стрессового эритропоэза, высоким уровнем перекисного окисления липидов. Данная практика может быть использована клиницистами для прогноза развития синдром полиорганной недостаточности.

Комплексная оценка новорожденных детей разного гестационного возраста в раннем и позднем неонатальном периоде по шкале NEOMOD и совокупности с параметрами эритроидного кроветворения позволит врачу- клиницисту значительно увеличить точность прогноза и риски летального исхода.

Важно в дальнейшем при наблюдении врачом-педиатром в последующие годы жизни выделять детей с тяжелыми проявлениями синдрома полиорганной недостаточности в неонатальном периоде в группу высокого риска по формированию органического поражения центральной нервной системы, высокой восприимчивости к острым респираторным инфекциям, нарушения физического и нервно-психического развития. Данное катамнестическое наблюдение этих детей позволит осуществлять лечебные и реабилитационные мероприятия в оптимальные сроки, обеспечивая максимально возможное восстановление нарушенных функций.

Материалы диссертационного исследования Е.Н. Серебряковой используются в практической работе отделений реанимации и интенсивной терапии Челябинской областной детской клинической больницы, отделения реанимации и патологии новорожденных клиники Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Полученные научные и практические данные широко внедрены в учебный процесс для студентов, клинических ординаторов в разделе «Неонатология» на кафедре госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии, кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

По итогам диссертационного исследования врачу-реаниматологу и неонатологу в практической работе можно использовать представленный алгоритм по ведению новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности в отделениях реанимации и интенсивной терапии, применять прогностические шкалы и оценивать факторы риска летального исхода.

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

В диссертационной работе Е.Н. Серебряковой «Система эритрона в патогенезе критических состояний у новорожденных детей» представлены результаты обследования 485 новорожденных детей, поступивших в раннем неонатальном периоде в Челябинскую областную детскую клиническую больницу в отделение реанимации и интенсивной терапии, и отделение новорожденных. На момент поступления у 429 детей были выявлены диагностические критерии синдрома полиорганной недостаточности, 56 детей на момент поступления диагностических критериев синдрома полиорганной недостаточности не имели, и составили группы контроля. У включенных в исследование новорожденных детей изучен вклад системы эритрона в патогенез синдрома полиорганной недостаточности – в динамике, в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении, тяжести синдрома полиорганной недостаточности и исхода, характера перинатальной патологии, определены концентрация гемоглобина, уровень гематокрита, количество эритроцитов, эритроцитарные индексы, количество фетального гемоглобина. Проведен анализ морфологии эритроцитов с использованием иммерсионной и атомно-силовой микроскопии, рассчитаны индекс трансформации и коэффициент сферичности эритроцитов, определена кислотная устойчивость эритроцитов. С использованием люминесцентной микроскопии определено количество ретикулоцитов с расчетом ретикулоцитарных индексов и степени зрелости ретикулоцитов. С использованием световой микроскопии определено количество нормобластов в периферической крови.

Автором определена информативность и клиническая значимость ряда параметров системы эритрона в отношении риска неблагоприятного исхода у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности, изучена прогностическая значимость шкалы NEOMOD в отношении краткосрочных и долгосрочных исходов у перенесших критические состояния новорожденных детей. У детей, включенных в исследование в период новорожденности, в дошкольном возрасте изучено состояние здоровья в зависимости от тяжести синдрома полиорганной недостаточности в раннем неонатальном периоде.

Достаточный объем выборки, использование современных методов исследования и сертифицированного оборудования, современных и адекватных методов статистического анализа подтверждают достоверность и обоснованность полученных результатов.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертационная работа Е.Н. Серебряковой выполнена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011, является целостным завершенным трудом, изложена традиционно, на 378 страницах, содержит 91 таблицу, 86 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 8 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, список литературы включает 475 источников, из них 141 на русском и 334 на иностранном языке.

Диссертация написана хорошим профессиональным языком, последовательно представлены этапы исследования.

Во введении представлены актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту. В главе «Обзор литературы» представлен аналитический обзор современных данных по проблеме синдрома полиорганной недостаточности, обзор литературы содержит особенности системы эритрона у новорожденных детей в норме и в условиях патологии, особенности функционирования системы эритрона в условиях системного воспалительного ответа.

В главе «Материалы и методы» описан дизайн исследования, диагностические критерии синдрома полиорганной недостаточности, используемые в работе шкалы оценки тяжести состояния новорожденных, описаны методы исследования, условия пребывания новорожденных, методы статистического анализа. Особое внимание уделено методам исследования и интерпретации показателей системы эритрона.

В главе 3 представлена подробная характеристика включенных в исследование новорожденных, особенности перинатального анамнеза, клинические проявления, тяжесть и длительность органических дисфункций, особенности лечебных

мероприятий, анализ исходов в зависимости от сроков гестации, наличия или отсутствия синдрома полиорганной недостаточности, тяжести синдрома полиорганной недостаточности. Автор указывает на наличие факторов социального риска и высокую частоту осложнений беременности у матерей новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности, длительные сроки госпитализации и высокую частоту тяжелого поражения центральной нервной системы, бронхолегочной дисплазии, ретинопатии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении с тяжелыми проявлениями синдрома полиорганной недостаточности.

В главе 4 и 5 автор представил анализ показателей системы эритрона у новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия синдрома полиорганной недостаточности, тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности, срока гестации и массы тела при рождении, автором выявлены нарушения морфофункционального состояния и изменения эритроидного кроветворения у новорожденных с реализацией синдрома полиорганной недостаточности, коррелирующих с тяжестью и исходом синдрома полиорганной недостаточности.

В главе 6 автором показано, что наиболее значимым фактором, обуславливающим тяжесть синдрома полиорганной недостаточности в раннем неонатальном периоде, является сепсис, развитие которого оказывает значимое влияние на состояние системы эритрона.

В главе 7 представлена информативность и прогностическая значимость параметров системы эритрона в совокупности с клиническими и лабораторными данными, характеризующими тяжесть синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных детей. Автором показано, что использование шкалы NEOMOD в совокупности с параметрами эритроидного кроветворения позволяет увеличить точность прогноза неблагоприятного исхода у новорожденного с синдромом полиорганной недостаточности, автором предложен алгоритм ведения новорожденных с учетом контроля за изменяющимися параметрами системы эритрона.

В главе 8 представлены результаты изучения состояния здоровья детей дошкольного возраста, перенесших критические состояния в периоде новорожденности с различной тяжестью органических дисфункций. Автор делает

вывод о целесообразности выделения детей с тяжелыми проявлениями синдрома полиорганной недостаточности в группу высокого риска формирования органической патологии центральной нервной системы, высокой восприимчивости к острым респираторным инфекциям, нарушения физического и нервно-психического развития.

В заключении автор интерпретирует полученные в ходе исследования результаты, сопоставляет полученные данные с данными литературы, подводит итоги выполненного исследования. Выводы и практические рекомендации завершают диссертацию.

Полнота изложения основных результатов работы в научной печати

По теме диссертации Е.Н Серебряковой опубликовано 44 научные работы, 24 из которых опубликованы в рецензируемых научных изданиях, в том числе 11 работ в изданиях из перечня международных реферативных баз данных и систем цитирования (Web of Science, Scopus, PubMed). Полученные результаты широко представлены на всероссийских, международных научно-практических конференциях, конгрессах, съездах. Опубликованные работы и автореферат и полностью отражают основные положения диссертации.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Диссертант непосредственно участвовал во всех этапах проведенного научного исследования. Лично диссертантом выполнен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, получены и интерпретированы клинико-anamнестические данные. Инструментальные и лабораторные исследования выполнены совместно с сотрудниками государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная детская клиническая больница», с сотрудниками Центральной научно-исследовательской лаборатории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Лично диссертантом выполнена статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации.

Соответствие работы паспорту специальности

Областью исследования диссертационной работы Е.Н. Серебряковой является физиология и патология детей периода новорожденности, раннего и дошкольного возраста, интенсивная терапия и реанимация, рост, физическое, нервно-психическое развитие. Данные области и способы исследования соответствуют специальности 14.01.08 – педиатрия.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Е.Н. Серебряковой нет. В ходе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы дискуссионного характера:

1. Стр. 95, таблица 5 – Me – медиана ЗВУР 1 гр – 2890-3530 г., 2 гр- 1700-2250. Являются ли данные показатели массы тела признаком ЗВУРП? Такой же вопрос и к таблице 22 стр. 122, таблица 26 стр. 130? Какими методами оценивали физическое развитие доношенных и недоношенных детей?
2. Чем обусловлено поступление детей с ОНМТ и ЭНМТ в ОРИТ ЧОДКБ на 1-2 сутки позже, чем группа доношенных и детей с ОНТ? Какие были проблемы состояния здоровья в этой группе детей (3 гр) на этапе, где они родились? Дети родились на 1-2 уровне оказания медицинской помощи? Имелась ли возможность им оказывать квалифицированную медицинскую помощь? Сравнивали ли Вы особенности транспортировки исследуемых групп?
3. Стр. 112, таблица 15 – частота встречаемости диагностических критериев СВО в группах новорожденных. Вопрос: данные характеристики оценивались у детей в раннем неонатальном периоде (0-7 дней), все-таки, более конкретно, в какое время: при поступлении, в первые часы, на 2 сутки, 3 сутки и т.д.?
4. Стр. 117, гр. 1К доношенные дети (СГ=38 недель) – у 7 новорожденных

детей был РДС; 2 К – поздние недоношенные (СГ= 35 недель) – 17 детей был РДС. Вопрос: почему у этих доношенных и поздних недоношенных развился РДС? В группе 1К и 2К дети с клиническим диагнозом РДС получали полный курс антибактериальной терапии 7 дней. Вопрос: показания к АБТ у данной категории детей?

5. Стр. 131, таблица 27 – представлена характеристика 2 группы, обозначены клинические диагнозы (асфиксия, ВПР, сепсис, ВУИ, пневмония), при этом в группе 2 Let (стр. 136) – дети как в раннем неонатальном периоде (2 случая), позднем неонатальном периоде (24 случая) и постнатальном периоде (2 случая) - в качестве патологоанатомического диагноза имели РДС. Известно, что диагноз РДС проявляется в раннем неонатальном периоде, у недоношенных детей менее 34-32 недели гестации. Вопрос: Почему так получилось? Средние сроки летальности детей? Такой же вопрос и по 3 группе новорожденным (стр. 145).
6. Стр. 148, таблица 35. Вопрос: тяжелое поражения ЦНС, что Вы включаете в это определение? Бронхолегочная дисплазия, определяли ли степень тяжести, симптомы дыхательной недостаточности, домашняя оксигенотерапия?
7. У детей с ОНМТ и ЭНМТ на 28 сутки жизни количество дискоцитов снижено, ИТ, НИФ эритроцитов, ПОЛ были выше. Вопрос: с чем Вы связываете данные изменения? Была ли у данной группы детей проведена гемотрансфузия? Может ли гемотрансфузия влиять на данные изменения? Были ли различия по гематологическим показателям у детей 3 группы, которые получали (63,2 %) и не получали гемотрансфузию? Чем Вы, может объяснить развитие тяжелой анемии у детей с ОНМТ и ЭНМТ и неоднократные гемотрансфузии? Как, по Вашему мнению, переливание эритроцитарной массы детям с ОНМТ и ЭНМТ с проявлениями тяжелого синдрома полиорганной недостаточности оказывает влияние на состояние ребенка и систему эритрона?

Заключение

Диссертационная работа Е.Н. Серебряковой является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне. Выводы, сформулированные автором, обоснованы и подтверждены достоверным материалом, логически вытекают из содержания работы. Диссертационная работа Е.Н. Серебряковой «Система эритрона в патогенезе критических состояний у новорожденных детей» соответствует требованиям к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой
пропедевтики детских болезней
ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России,
доктор медицинских наук,
доцент



А.С. Панченко А.С. Панченко

« 05 » июня 2020 г.

Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России) 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. Тел: +7(3022)35-43-24, факс +7(3022)32-30-58, e-mail: pochta@chitgma.ru

Подпись А.С. Давыдова заверяю
Начальник отдела кадров
ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава России

Коржова Т.А.
Коржова Т.А.