

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Володина Николая Николаевича 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

Синдром полиорганной недостаточности является основной непосредственной причиной смерти пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. У новорожденных детей и, особенно, родившихся раньше срока, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии вероятность развития полиорганной недостаточности значительно превосходит таковую в сравнении с другими категориями больных, что и является основной причиной высоких показателей летальности. Патогенез синдрома полиорганной недостаточности до настоящего времени изучен не в полной степени. Вместе с тем имеются четкие данные, подтверждающие значимость системного воспалительного ответа, оксидативного стресса и нарушения микроциркуляции. В этой связи можно считать чрезвычайно важным изучение показателей оценки степени выраженности деформации эритроцитов, интенсивности их разрушения в просвете микроциркуляторного русла, что позволит внести существенный вклад в изучение патогенеза синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных детей.

Изучение гематологических показателей с использованием современных методов исследования у новорожденных детей с синдромом полиорганной недостаточности имеет существенное значение для расширения представлений о механизмах развития и совершенствования методов диагностики, лечения, прогноза исхода этого тяжелого состояния и, в первую очередь в отношении поражения центральной нервной системы, являющимся основой формирования

широкого спектра патологических синдромов, определяющих инвалидизацию ребенка в различные возрастные периоды жизни.

В связи с этим, тема диссертационного исследования Е.Н. Серебряковой является актуальной и востребованной для науки и практического здравоохранения.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования не вызывает сомнений и заключается в том, что автором разработана концепция вклада системы эритрона в патогенез критических состояний и возможности использования параметров системы эритрона для прогнозирования исхода синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных детей.

Впервые установлены особенности эритроидного кроветворения и морфофункционального состояния эритроцитов у новорожденных в зависимости от срока гестации, массы тела при рождении, этиологии, тяжести и исхода синдрома полиорганной недостаточности. Автором показано, что тяжелые проявления синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных сопровождаются более значительными нарушениями морфофункционального состояния эритроцитов и активацией эритропоэза, признаками функционирования стрессового эритропоэза, чем умеренные проявления синдрома полиорганной недостаточности. Автором выявлено увеличение интенсивности процессов перекисного окисления липидов, как при развитии синдрома полиорганной недостаточности, так и при нарастании тяжести синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных, коррелирующее с изменениями физико-химических свойств эритроцитарных мембран. Автором получены данные о наиболее выраженном нарушении морфофункционального состояния эритроцитов и значительной активации стрессового эритропоэза, высоком уровне интенсивности перекисного окисления липидов при развитии синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

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. Заслуживают внимания полученные данные о значительном угнетении эритроидного кроветворения наряду с признаками функционирования стрессового эритропоэза в позднем неонатальном периоде у новорожденных с развитием синдрома полиорганной недостаточности и летальным исходом.

Автором предложено использовать оценку по шкале NEOMOD для выделения умеренных и тяжелых проявлений синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных и прогнозирования риска неблагоприятного исхода, определена прогностическая значимость оценки по шкале NEOMOD в совокупности с оценкой в неонатальном периоде параметров системы эритрона, и показано, что оценка показателей системы эритрона позволяет увеличить точность прогноза развития неблагоприятного исхода у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности.

Отдельного внимания заслуживает изучение состояния здоровья детей дошкольного возраста, перенесших критические состояния в неонатальном периоде с различной тяжестью синдрома полиорганной недостаточности. Автором показано, что тяжелые проявления синдрома полиорганной недостаточности в неонатальном периоде ассоциируются с более высокой частотой психических расстройств и расстройств поведения, заболеваний нервной и эндокринной системы, органов пищеварения, низкими темпами физического и нервно-психического развития в дошкольном возрасте, высокой восприимчивостью к острым респираторным инфекциям.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные результаты диссертационного исследования позволяют дополнить существующие представления о патогенезе синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных. Оценка показателей системы эритрона в

неонатальном периоде позволяет оценивать риск неблагоприятного исхода, индивидуализировать терапию, снижать вероятность развития неблагоприятного исхода при развитии синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных. Выделение детей с тяжелыми проявлениями синдрома полиорганной недостаточности в неонатальном периоде в группу высокого риска формирования органического поражения центральной нервной системы позволит осуществлять лечебные и реабилитационные мероприятия в оптимальные сроки, обеспечивая максимально возможное восстановление нарушенных функций.

Материалы диссертации используются в работе отделений реанимации и интенсивной терапии Челябинской областной детской клинической больницы, отделении реанимации и патологии новорожденных клиники Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в учебном курсе 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.

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

Результаты, представленные в работе, основаны на обследовании 485 новорожденных детей, поступивших в раннем неонатальном периоде в Челябинскую областную детскую клиническую больницу в отделения реанимации и интенсивной терапии, и отделение новорожденных. У 429 детей на момент поступления имели место общепринятые критерии синдрома полиорганной недостаточности, 56 детей на момент поступления синдрома полиорганной недостаточности не имели, и составили группы контроля в зависимости от срока гестации. У детей, включенных в исследование, 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 у включенных в исследование детей определены концентрация гемоглобина, уровень гематокрита, количество эритроцитов, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, показатель распределения эритроцитов по объему, количество фетального гемоглобина. Изучена морфология эритроцитов с использованием иммерсионной и атомно-силовой микроскопии, рассчитаны индекс трансформации и коэффициент сферичности эритроцитов, определена кислотная устойчивость эритроцитов, определено количество ретикулоцитов с распределением их по степени зрелости, расчетом фракции незрелых ретикулоцитов, индекса продукции ретикулоцитов, определено количество нормобластов в периферической крови. Определена информативность и клиническая значимость некоторых 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 – в дошкольном возрасте у детей, включенных в исследование 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 методов статистического анализа подтверждают достоверность и обоснованность полученных результатов.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертационная работа выполнена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011, изложена традиционно, является целостным завершенным трудом. Диссертация изложена 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.

Во введении представлены актуальность темы исследования, четко сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» представлен развернутый аналитический обзор современных данных по поиску оптимальных путей диагностики и лечения синдрома полиорганной недостаточности. Подробно освещены вопросы терминологии, эпидемиологии, этиологии и патогенеза, клинических проявлений и оценки тяжести синдрома полиорганной недостаточности. Также в обзоре литературы отражены особенности системы эритронов у новорожденных детей в норме и в условиях патологии, особенности функционирования системы эритронов в условиях системного воспалительного ответа.

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн исследования с описанием этапов исследования, принципов стратификации новорожденных на группы, подробно описаны методы исследования и методы статистического анализа, особое внимание уделено методам исследования и интерпретации показателей системы эритронов.

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 главах 4 и 5 представлен 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, в которой автор выявляет 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 описан вклад этиологических факторов в тяжесть синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных детей, показатели системы эритрона в зависимости от наиболее значимого фактора, обуславливающего тяжесть синдрома полиорганной недостаточности у детей, 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.

В главе 8 описано состояние здоровья детей дошкольного возраста, перенесших критические состояния в неонатальном периоде с различной тяжестью органных дисфункций. Автор подчеркивает целесообразность выделения детей с тяжелыми проявлениями синдрома полиорганной недостаточности в группу высокого риска формирования органической патологии центральной нервной системы, нарушения физического и нервно-

психического развития, высокой восприимчивости к острым респираторным инфекциям.

В заключении автор интерпретирует полученные в ходе исследования результаты, сопоставляет полученные данные с данными литературы, подводит итоги выполненного исследования. Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями.

Полнота изложения основных результатов работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 44 научные работы, из которых 24 – 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. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад диссертанта состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме проведен лично диссертантом. Получение и интерпретация клинико-anamnestических данных осуществлялись лично диссертантом. 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. Статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации

осуществлялось диссертантом лично. Основные положения диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на научно-практических мероприятиях диссертантом как лично, так и в соавторстве.

Соответствие работы паспорту специальности

Областью исследования представленной научной работы Е.Н. Серебряковой является физиология и патология детей периода новорожденности, раннего и дошкольного возраста, интенсивная терапия и реанимация, рост, физическое, нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка, внутренние болезни у детей. Указанные области и способы исследования соответствуют специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному исследованию Серебряковой Е.Н. нет, в процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы дискуссионного характера:

1. Какой будет сопоставимость результатов ежедневной рутинной оценки тяжести органных дисфункций у новорожденных по шкале NEOMOD и оценки предложенных Вами параметров системы эритрона, проведенной в различных неонатальных центрах?
2. От каких факторов в целом зависит тяжесть синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных, и, соответственно исходы данного синдрома, можно экстраполировать данные Вашего исследования на другие регионы Российской Федерации?

Заключение

Диссертационная работа Е.Н. Серебряковой является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, в которой содержится новое решение научной проблемы - обоснована и разработана концепция вклада системы эритрона в патогенез критических состояний у новорожденных детей и возможности использования параметров системы эритрона для оптимизации терапии и уточнения прогноза критического состояния. 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 России к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом педиатрии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Н.Н. Володин

« 1 » июня 2020 г.



Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России) 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д.1. Тел: +7(495)287-65-70, факс +7(495)664-70-90, e-mail: info@fnkc.ru