

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Филиппова Евгения Семеновича 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

Самые высокие показатели смертности от синдрома полиорганной недостаточности в педиатрической популяции имеют место у новорожденных детей, дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении имеют самые высокие показатели неблагоприятных исходов в результате реализации синдрома полиорганной недостаточности. Патогенез синдрома полиорганной недостаточности до настоящего времени не изучен до конца, системный воспалительный ответ, оксидативный стресс и нарушение микроциркуляции в настоящее время считают основными звеньями патогенеза данного страдания. 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 сдвига эритроцитов, увеличивая интенсивность процессов перекисного окисления липидов, разрушаясь непосредственно в процессе микроциркуляторного русла, и, усиливая тем самым, интенсивность системного воспалительного ответа. Воздействие повреждающих факторов в неонатальный период значительно увеличивают риск возникновения заболеваний нервной системы и психических расстройств у детей, поскольку неонатальный период является критическим для развития центральной нервной системы у человека. Использование современных методов исследования гематологических параметров, требующих небольших объемов крови актуально в неонатологии. Расширение современных представлений о механизмах развития и совершенствовании методов диагностики, лечения, прогнозирования исходов синдрома полиорганной недостаточности в неонатологии

является актуальной и востребованной для науки и практического здравоохранения проблемой.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования Е.Н. Серебряковой заключается в разработке концепция вклада системы эритрона в патогенез критических состояний и возможности использования параметров системы эритрона для прогнозирования исхода синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных детей, и не вызывает сомнений.

Автором 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 и активацией эритропоэза, признаками функционирования стрессового эритропоэза, автором 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 новорожденных. 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.

Впервые автором получены 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 в совокупности с оценкой в неонатальном периоде параметров системы эритрона, с целью увеличения точности прогноза при реализации синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных детей.

Отдельного внимания заслуживает изучение состояния здоровья детей дошкольного возраста, перенесших критические состояния в неонатальном периоде с различной тяжестью синдрома полиорганной недостаточности и полученные автором 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 восприимчивостью к острым респираторным инфекциям у детей, перенесших тяжелые проявления синдрома полиорганной недостаточности.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования Е.Н. Серебряковой 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 реализации 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 Е.Н. Серебряковой 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

В диссертационной работе представлены результаты обследования 485 новорожденных детей, поступивших в раннем неонатальном периоде в Челябинскую областную детскую клиническую больницу в отделения реанимации и интенсивной терапии, и отделение новорожденных. На момент поступления у 429 детей имели место 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. 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.

Автором 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.

Таким образом, 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 является целостным завершенным трудом, изложена традиционно, выполнена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Диссертация Е.Н. Серебряковой 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 в полном объеме развернутый аналитический обзор современных данных по проблеме синдрома полиорганной недостаточности. 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 подробным 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 органных 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 эритронов 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 эритронов.

В главе 7 представлена информативность и прогностическая значимость параметров системы эритронов 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 эритронов.

В главе 8 представлены результаты изучения состояния здоровья детей дошкольного возраста, перенесших критические состояния в неонатальном периоде

с различной тяжестью органических 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 представлена интерпретация полученных в ходе исследования результатов, сопоставление полученных данных с данными литературы, подведение итогов выполненного исследования. Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями.

Полнота изложения основных результатов работы в научной печати

По теме диссертации Е.Н Серебряковой 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 в достаточном объеме 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.

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

1. Какова частота гемолитической болезни новорожденных в Вашем исследовании, и как гемолитическая болезнь новорожденных могла повлиять на параметры системы эритронов у обследованных Вами новорожденных?
2. Возможно ли использовать предложенный Вами алгоритм ведения новорожденных в синдром полиорганной недостаточности не учитывая срок гестации и массу тела при рождении?

Заключение

Диссертационная работа Е.Н. Серебряковой является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, в которой содержится новое решение научной проблемы - разработана концепция вклада системы эритронов в патогенез синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных детей и возможности использования параметров системы эритронов для уточнения прогноза и оптимизации терапии. Выводы, сформулированные автором, обоснованы и подтверждены достоверным материалом, логически вытекают из содержания работы. Диссертационная работа Е.Н. Серебряковой «Система эритронов 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:

Профессор кафедры детских болезней
и детских инфекций ФГБОУ ВО
ИГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор



Е.С. Филиппов

«11» 04 2020 г.



Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России) 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. Тел: +7(3952)24-38-35, факс +7(3952)24-38-25, e-mail: rektorat@ismu.baikal.ru