

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Павлиновой Елены Борисовны на диссертацию Жданович Елены Анатольевны на тему: «Возрастная эволюция биомаркеров легочного повреждения и респираторного сопротивления у детей с бронхолегочной дисплазией», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность темы исследования

В большинстве стран мира, по которым доступна статистика, наблюдается рост преждевременных родов (Н. Blencowe et.al., 2012), что является одним из основных предрасполагающих факторов развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) у новорожденных детей. Дети с разным сроком гестации, разной массой тела при рождении могут сформировать БЛД (Э. Банкалари, 2015). Актуальным в настоящее время при ведении больных с БЛД остается мониторингирование легочного повреждения, которое включает как клиническую характеристику больного, так и учет динамики параметров ФВД в совокупности с данными рентгенологических исследований, парциального напряжения газов крови, а также биомаркеров легочного повреждения (интерлейкинов, металлопротеиназ, продуктов ПОЛ и т.д.). Однако методик исследования ФВД в раннем возрасте, не требующих кооперации с пациентом и его седации, не много. Поэтому определение респираторного сопротивления и ответа на бронхолитик в раннем возрасте с помощью простого, портативного устройства, без седации пациента, безусловно, является актуальным. Значимым для практики остается изучение динамического состояния функции внешнего дыхания у детей с БЛД в сравнении со здоровыми доношенными детьми.

Изучение активности металлопротеиназ, как маркеров фиброза, в последнее десятилетие очень популярно, определена и изучена при БЛД и синдроме острого повреждения легких роль коллагеназы – MMP1 и

желатиназ - MMP2 и MMP9 (И.В. Давыдова, 2010; А.В. Сепп, 2015), в то время как активность MMP3 - стомелизина, ассоциированной с повреждением легочной ткани и влияющей на целостность базальных мембран, контакт клетка-клетка и состояние альвеолярно-капиллярного барьера, у детей с БЛД на разных этапах легочного повреждения не изучалась.

В настоящее время известно, что основным клиническим проявлением обострения БЛД, является бронхообструктивный синдром, в основе которого лежит бронхоспазм и гиперсекреция слизи. Поэтому актуальным является изучение влияния на работу β 2-адренорецептора полиморфизма гена, кодирующего данный белок-рецептор и влияющего на контрактильность респираторного тракта.

Из всего вышесказанного следует, что работа Жданович Е.А. является актуальной, так как комплексное изучение легочного повреждения способствует правильной оценке тяжести состояния пациента, совершенствованию дифференциальной диагностики, выбору оптимальных методов лечения и профилактики.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Целью работы явилось изучение показателей ряда биомаркеров легочного повреждения и респираторного сопротивления с ответом на бронхолитик у недоношенных детей с БЛД в разных возрастных группах во взаимосвязи с наличием полиморфизмов гена β 2-адренорецептора и клиническими особенностями течения заболевания. Соответственно цели были определены 4 основные задачи исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном объеме материала, представленном в диссертации Е.А. Жданович. В исследование были включены 119 детей: 40 недоношенных детей с БЛД со скорректированным возрастом (СВ) от 0 до 21 месяца составили основную группу; 1-ю группу сравнения по двум полиморфизмам (Arg16Gly и

Gln27Glu) гена β 2-адренорецептора (ADRB2) составили 59 практически здоровых детей в возрасте от 3 до 9 лет; 2-ю группу сравнения по биомаркерам и респираторному сопротивлению составили здоровые доношенные дети в возрасте от 8 месяцев до 2 лет ($n=20$). Автором изучена научная литература, осуществлен анализ медицинской документации, разработана анкета и проведено анкетирование родителей детей основной группы, все дети осмотрены на этапе исследования, осуществлено взятие образцов крови на фильтровальную бумагу для генетического обследования в основной группе и 1-ой группе сравнения. Собрана сыворотка для ИФА, проведена методика Rint на выдохе у детей основной группы в исходном состоянии и через 20 минут после пробы с бронхолитиком в основной группе и у детей 2-ой группы сравнения.

Тема диссертации, цели и задачи соответствуют полученным научным результатам. Автором тщательно изложена клиничко-анамнестическая характеристика групп наблюдения. Применены адекватные, современные методы определения биомаркеров и полиморфизмов, доказана воспроизводимость методики Rint в раннем возрасте. Все вышеизложенное определяет значимость и достоверность полученных результатов.

Положения выносимые на защиту, 4 вывода, заключающих работу, соответствуют поставленным цели и задачам, конкретны и вытекают из полученных результатов.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций

В работе впервые проведено изучение частоты встречаемости полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu гена β 2-адренорецептора (ADRB2) у детей с БЛД. Доказано, что полиморфизм Gln27Glu гена ADRB2 встречается в 3 раза чаще у детей с БЛД в сравнении со здоровыми детьми (27,5% - у детей с БЛД против 8,5% - у здоровых, $z=2,2$, $p=0,025$), причем только в сочетании с полиморфизмом Arg16Gly.

Установлена взаимосвязь полиморфизма Gln27Glu данного гена с особенностями течения заболевания: классической формой и в обострении.

Обозначена тенденция низкого ответа на бронхолитик у детей с БЛД, имеющих один или оба из вышеназванных полиморфизмов гена ADRB2. Впервые определено респираторное сопротивление методом Rint и ответ на бронхолитик (Rint Post) у недоношенных детей с БЛД в разные возрастные периоды. Доказано, что пик респираторного сопротивления (Rint) у детей с БЛД приходится на скоррегированный возраст от 4 до 8,5 месяцев, с возрастом этот показатель снижается и становится сравнимым с показателем здоровых, доношенных детей соответствующего возраста. Показатель ответа на бронхолитик (Rint Post%), снижаясь с возрастом, не достигает показателя здоровых, доношенных детей. Автором доказано, что совместное превышение показателей: ИЛ-10 в 10 и более раз и MMP3 в 2 и более раза от средних значений в группе здоровых доношенных детей, является показателем выраженного легочного повреждения и определяет неблагоприятное течение БЛД.

Диссертантом проведен корреляционный анализ между возрастными, функциональными и лабораторными показателями. Получены данные о том, что гестационный и скоррегированный возраст находятся во взаимосвязи с величинами провоспалительного ИЛ-1 β и MMP3 и с показателями Rint и RintPost.

Оценка практической значимости

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, имеют важное научное и практическое значение. Автор предлагает использовать комплексный подход в оценке и мониторинге легочного повреждения в разные возрастные периоды при БЛД, одновременно учитывать клинические, функциональные и биохимические данные, что может помочь в дальнейшей тактике ведения данной когорты детей. Определены пороговые значения респираторного сопротивления (Rint) у детей с БЛД в разные возрастные периоды и кратности проведения данного исследования. Определены показатели биомаркеров (ИЛ-10 и MMP3) и доказано, что при определенной

кратности совместного увеличения их значений от средних значений у здоровых доношенных детей, данные показатели можно считать прогностически неблагоприятным признаком легочного повреждения и течения БЛД. Определена тенденция к сниженному ответу на бронхолитик (RintPost%) у детей с БЛД, имеющих один или оба из определяемых полиморфизмов гена β 2адренорецептора, а также выявлены особенности течения БЛД у данной когорты: классическая форма, более частые госпитализации в стационар в связи с обострением заболевания.

Результаты диссертационного исследования включены в лечебно-диагностический процесс в отделении пульмонологии ГБУЗ ПК «Краевой детской клинической больницы» города Перми и в отделении недоношенных ГБУЗ ПК «ДКБ №13» г. Перми; учебный процесс на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Жданович Е.А. построена традиционно и включает введение, главу, посвященную литературному обзору, главу «Материалы и методы исследования», три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, 1 приложение. Объем клинического материала достаточный. Методики, используемые в работе, современны и информативны. Материалы диссертации изложены на 106 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 22 рисунками, 15 таблицами, 2 клиническими примерами. Во всех рисунках и таблицах материал представлен наглядно, с результатами статистического анализа. Список литературы содержит 136 наименований (48 отечественных авторов и 88 зарубежных).

Основные положения диссертации отражены в 8 печатных работах, в том числе в 4 изданиях, включенных в издания, рекомендованные ВАК РФ. Опубликованные работы полностью отражают основные разделы диссертации.

Автореферат работы полностью отражает основные положения диссертации.

В процессе анализа диссертационной работы Жданович Елены Анатольевны замечаний, имеющих принципиальное значение, не возникло.

В ходе анализа диссертационной работы у меня возникли вопросы:

1. Существуют ли нормативные значения респираторного сопротивления для недоношенных детей с различным гестационным возрастом?
2. Поясните, почему в группу сравнения при исследовании функции внешнего дыхания не включили недоношенных детей без БЛД?
3. Какова диагностическая значимость методов исследования функции внешнего дыхания, использованных в работе?

Заключение

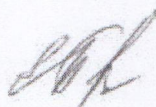
Диссертационная работа Жданович Елены Анатольевны на тему: «Возрастная эволюция биомаркеров легочного повреждения и респираторного сопротивления у детей с бронхолегочной дисплазией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным, самостоятельно выполненным, научно-квалификационным исследованием. В работе содержится решение, имеющее важное теоретическое и практическое значение для педиатрии, направленное на получение объективной оценки состояния функции внешнего дыхания и легочного повреждения у детей с БЛД в раннем возрасте.

По своей актуальности, степени научной новизны и практической значимости диссертационная работа полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Министерства образования и науки РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 с внесенными изменениями утвержденными постановлением Правительства от 21 апреля 2016 г. №335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор,

Жданович Елена Анатольевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08-Педиатрия.

Официальный оппонент: заведующая кафедрой
госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Омский
государственный медицинский университет»
Минздрава РФ,

доктор медицинских наук, доцент



Павлинова Елена Борисовна

Адрес: 644099, СФО, Омская область,

г. Омск, ул. Ленина, 12

телефон: 23-04-79

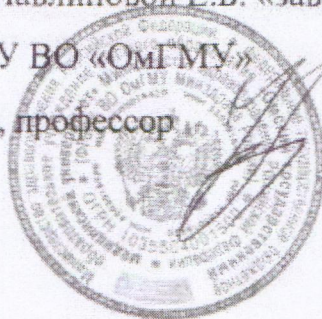
e.mail: rector@omsk-osma.ru

<http://omsk-osma.ru/>

Подпись д.м.н., доцента Павлиновой Е.Б. «заверяю»

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ОмГМУ»

Минздрава России, д.м.н., профессор



Кротов Юрий Александрович

13.03.2017