

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры детских болезней им. профессора И. М. Воронцова ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Желениной Людмилы Александровны на диссертационную работу Курмашевой Екатерины Игоревны «Персонафицированная диагностика заболеваний органов дыхания у детей, рожденных недоношенными, и стратификация риска нежелательных исходов», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.052.02 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы исследования.

Диссертация Курмашевой Екатерины Игоревны посвящена изучению актуальной проблемы для педиатрии – выявлению неблагоприятных исходов бронхолегочной дисплазии и факторов, влияющих на их возникновение. В настоящее время научный интерес к данному направлению особенно велик. В результате современных технологий выхаживания недоношенных новорожденных, выживает значительное количество глубоконедоношенных детей, снижается неонатальная смертность. Ряд патологических состояний, перенесенных в неонатальном периоде (в первую очередь бронхолегочная дисплазия), вносят свой вклад в респираторную заболеваемость не только детей, но и взрослых. В настоящее время идет активное изучение последствий перенесенной бронхолегочной дисплазии. В ряде случаев у детей с бронхолегочной дисплазией может развиваться тяжелая патология органов дыхания, которая оказывает влияние на качество жизни пациентов. Вместе с тем, вопрос влияния различных факторов на формирование определенного исхода заболевания остается изучен недостаточно.

Актуальным направлением в настоящее время является изучение роли окислительного стресса, а также различных аллельных вариантов генов ферментов антиоксидантной системы в формировании патологии периода новорожденности. Однако научных исследований по определению роли генетических факторов в формирование определенных исходов бронхолегочной дисплазии не проводилось вовсе. Понимание того, какие факторы оказывают влияние на формирование неблагоприятных исходов заболевания, поможет разрабатывать персонафицированные подходы к

лечению и реабилитации детей, что является актуальным направлением современной медицины.

Приведенные доводы позволяют считать диссертацию Курмашевой Е. И. актуальной не только для науки, но и для практической медицины.

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

Можно отметить высокий методический уровень настоящей диссертационной работы. Научные положения и выводы, обоснованы достаточным числом наблюдений, подтверждены грамотной статистической обработкой с использованием широкого спектра современных методов статистики.

Диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована таблицами, наглядными рисунками. Цель, поставленная в работе, раскрыта, сформулированные задачи выполнены.

Научные положения, выносимые на защиту, и выводы полностью отражают содержание работы, логично следуют из полученных результатов исследования.

Достоверность и новизна исследований, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Автором изучены факторы, которые влияют на формирование определенных исходов бронхолегочной дисплазии. На основании выявленных факторов разработана математическая модель, позволяющая диагностировать вероятность выздоровления или развития неблагоприятного исхода после перенесенного заболевания. По полученным автором результатам к основным факторам отнесены пол, наличие респираторной поддержки в отделении реанимации, использование ингаляционных кортикостероидов в отделении реанимации и амбулаторно, отягощенный анамнез по бронхолегочной патологии, а также концентрация глутатиона ниже 10 перцентиля.

Впервые в рамках настоящего исследования определено, что аллельный вариант марганцевой супероксиддисмутазы С47Т может играть роль в формировании патологии органов дыхания после перенесенной бронхолегочной дисплазии.

Научно-практическая значимость результатов диссертационной работы.

Заключается в разработке комплексного подхода к изучению факторов, влияющих на формирование неблагоприятных исходов бронхолегочной

дисплазии. Созданная математическая модель может быть использована в работе структурных подразделений для персонификации рекомендаций по ведению детей с бронхолегочной дисплазией.

Полученные результаты позволят разработать персонифицированный подход к ведению детей на амбулаторном участке.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени.

Материалы диссертации апробированы на конференциях различного уровня, в том числе с международным участием. По материалам диссертации опубликовано 12 работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК. Автором получено свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин № 2020664503 от 13.11.2020 года «Программа для оценки респираторных последствий бронхолегочной дисплазии у детей PREDICTOR» на основании заявки №2020663484 от 02.11.2020 года. Также подана заявка о регистрации и выдаче патента на изобретение «Способ прогнозирования респираторных последствий бронхолегочной дисплазии у детей» № 2020139320 от 01.12.2020 года.

Оценка содержания диссертации.

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 158 страницах компьютерного текста и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материалов и методов, двух глав собственных исследований, клинических примеров, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 214 источников, из которых 174 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 30 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует его цель и задачи, научную новизну, практическую значимость, а также выносимые на защиту положения. Кроме этого представлены результаты апробации результатов на конференциях различного уровня и подробно описан личный вклад автора в выполнение настоящей работы.

В обзоре литературы проведен анализ достаточного количества научных источников для объективного представления о состоянии проблемы, рассматриваемой в диссертации. Обзор состоит из подглав, охватывающих анализ всех сторон изучаемой проблемы – распространённости, этиологии и патогенеза, клиники и диагностики бронхолегочной дисплазии, роли антиоксидантной защиты и её особенностям у новорождённых. В данной

главе автор отмечает нерешенные вопросы по теме научной работы, заканчивая логично сформулированным заключением.

В главе «Материалы и методы» представлена общая характеристика научной работы, определяются критерии включения и исключения в группы наблюдения, описывается дизайн исследования. Кроме общеклинических методов исследования, подробно описаны функциональные, биохимические и генетические методы исследования. Описанные в этой главе методы статистической обработки материала корректны и адекватны для решения поставленных задач.

Результаты собственных исследований представлены в последующих двух главах диссертации. В частности, в главе 3 автор анализирует полученные данные по состоянию органов дыхания у детей, перенесших бронхолегочную дисплазию и респираторный дистресс-синдром. Было тщательно проанализировано течение неонатального периода у детей, рожденных недоношенными, а также влияние таких факторов как пол, гестационный возраст, масса тела при рождении, тяжесть бронхолегочной дисплазии, регулярное использование ингаляционных глюкокортикостероидов на формирование патологии со стороны органов дыхания.

Также проведена оценка анатомо-функционального состояния дыхательной системы у детей. При этом отмечено, что зачастую у детей, имеющих респираторную патологию в периоде новорожденности, патологические изменения со стороны органов дыхания могут сохраняться и в старшем возрасте. Полученные результаты во многом подтверждают данные, полученные другими исследователями.

Глава 4 посвящена исследованию уровня ферментов окислительного стресса, а также характеристике результатов генетического обследования. Проведено сопоставление полученных аллельных вариантов исследуемых генов с течением респираторной патологии в неонатальном периоде. При этом выявлено, что аллельный вариант марганцевой супероксиддисмутазы С47Т может служить предиктором неблагоприятных исходов у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе.

Необходимо отметить, что полученные автором результаты, безусловно, вносят свой вклад в уточнении особенностей формирования бронхолегочной патологии, однако объем генетических исследований не может позволить сделать окончательные выводы

В этой же главе соискатель предлагает для практического здравоохранения прогностическую модель исхода бронхолегочной дисплазии с учётом наиболее значимых установленных в исследовании

анамнестических, клинических и лабораторных факторов, используя при этом современный математический метод логистической регрессии. Соискатель рассчитывает операционные характеристики разработанной прогностической модели и устанавливает высокий уровень её диагностической эффективности, что проиллюстрировано двумя клиническими примерами, которые отражают возможности программы «PREDICTOR».

В главе «Заключение» автор обобщает собственные исследования, проводит их анализ. Ознакомление с этой главой позволяет создать целостное впечатление о результатах научной работы, определить ее новизну и практическую значимость.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, сформулированы четко, отражают новизну и суть исследования.

Принципиальных замечаний по сути работы и выводам, сформулированным по ее результатам, нет.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

В процессе изучения материалов диссертации возникли следующие вопросы:

1. Как вы можете объяснить, что в вашей работе не было отмечено влияния на тяжесть течения БЛД таких однозначных факторов, как введения экзогенного сурфактанта, масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар?
2. В какие медицинские учреждения, по вашему мнению, может быть внедрена программа «Predictor», и какова доступность и стоимость проведения необходимых лабораторных тестов?
3. В работах, где проводится анализ методов рентгенологического исследования, особенно у детей, принято оценивать лучевую нагрузку применяемых методов, проводили ли вы такой контроль?

Заключение.

Диссертационная работа Курмашевой Екатерины Игоревны «Персонифицированная диагностика заболеваний у детей, рожденных недоношенными, и стратификация риска нежелательных исходов», выполненная под руководством д.м.н., доцента Павлиновой Е.Б. и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является

законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи в области педиатрии по диагностике риска развития патологии органов дыхания у детей, рожденных недоношенными.

Диссертационная работа Курмашевой Е. И. по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Екатерина Игоревна Курмашева заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

профессор кафедры детских болезней
им. профессора И. М. Воронцова
ФП и ДПО ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор,
14.00.43 – пульмонология,
14.00.09 – педиатрия



Желенина

**Желенина Людмила
Александровна**

Уполномоченная Л.А.
Водлова Р.А.
веряется
полномочник
ректора
«06» 09 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
194100, г. Санкт-Петербург, улица Литовская, 2
Тел.: +7 (812) 295-06-46; 542-39-83, e-mail: spb@gpmu.org; <https://gpmu.org/>