

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Козыро Инны Александровны на диссертационную работу Сеницы Лилии Николаевны «Клинико-лабораторная характеристика, содержание витамина D, серосодержащих аминокислот и их метаболитов у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и их прогностическая роль в развитии бронхолегочной дисплазии», представленной в совет по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, отрасли – медицинские науки.

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационное исследование Сеницы Лилии Николаевны «Клинико-лабораторная характеристика, содержание витамина D, серосодержащих аминокислот и их метаболитов у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и их прогностическая роль в развитии бронхолегочной дисплазии» представлено к защите по специальности 14.01.08 – педиатрия. Соискатель провела комплексную оценку клинико-лабораторных данных, обеспеченности витамином D, показателей системы «протеолиз-антипротеолиз», уровней серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и в динамике, что дало возможность разработать модель прогнозирования формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) у недоношенных детей.

Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденному постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190 (п. 4 «Медицина и фармацевтика») и приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 (пункт 2). Диссертационное исследование выполнено в рамках отраслевой научно-технической программы «Здоровье матери и ребенка – основа здоровья нации» задания 02.16 «Разработать и внедрить в практическое здравоохранение метод медицинской профилактики фиброобразования легочной ткани у новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией» (№ государственной регистрации 20171665; срок выполнения: 2017–2021 гг.); в рамках темы научно-исследовательской работы 2-й кафедры детских болезней учреждения

образования «Гродненский государственный медицинский университет» «Прогнозирование состояния здоровья детей на основании определения клинико-биохимических факторов риска развития соматических заболеваний» (№ государственной регистрации 20150653; срок выполнения: 01.01.2015–31.12.2019) и «Клинико-лабораторные критерии заболеваний легких и желудочно-кишечного тракта у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани» (приказ ректора учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» от 27.12.2019 № 496; срок выполнения: 01.01.2020–31.12.2024).

Диссертационная работа Синицы Л.Н. «Клинико-лабораторная характеристика, содержание витамина D, серосодержащих аминокислот и их метаболитов у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и их прогностическая роль в развитии бронхолегочной дисплазии» по поставленной цели, задачам, объекту, предмету, методам исследования, положениям, выносимым на защиту, полученным научным и практическим результатам соответствует специальности 14.01.08 – педиатрия (пп. 3, 5 раздела «Области исследования» паспорта специальности, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь №116 от 23.04.2018) и отрасли – медицинские науки.

Актуальность темы диссертации

Проблема формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в настоящее время не утратила своей актуальности, несмотря на активное внедрение современных методик выхаживания детей в неонатальных отделениях. В последние десятилетия недоношенными рождаются от 5 до 13,6% от всех младенцев и частота БЛД у глубоко недоношенных детей в странах Европы составляет в среднем 26,5% (от 12,1 до 47,3% в зависимости от региона). Полиэтиологичность БЛД обусловлена многообразием патогенетических механизмов, вовлекаемых в процесс возникновения заболевания и участвующих в процессе ее формирования. Исследования последних лет убедительно показали важную роль дисбаланса в системе «протеолиз-антипротеолиз», «оксиданты-антиоксиданты» в развитии системной воспалительной реакции, которая развивается при формировании БЛД у глубоко недоношенных детей.

Растущий интерес в настоящее время отмечается к изучению метаболизма серосодержащих аминокислот и их метаболитов в развитии патологических состояний, что связано с их влиянием на процессы дыхания, окислительного фосфорилирования, участием в выработке биологически

активных веществ, функционировании ферментов, регуляции антиоксидантных систем, проницаемости мембран. Данные эффекты позволяют предположить их роль в формировании БЛД у недоношенных детей.

В настоящее время во всем мире накапливается все больше данных о роли витамина D в созревании легких и образовании сурфактанта, влиянии на рост и развитие легочной ткани. Недавние исследования свидетельствуют, что дефицит витамина D ассоциирован со снижением легочной функции при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких. Витамин D участвует в пролиферации и дифференцировке клеток всех органов и тканей, в том числе и иммунокомпетентных. В целом, витамин D стимулирует специфические механизмы иммунной защиты, включая фагоцитоз, продукцию супероксидных радикалов, активность естественных киллерных клеток. Таким образом, можно полагать, что недостаточное обеспечение витамином D недоношенных детей, играет негативную роль в ремоделировании легких и формировании БЛД.

Поиск новых прогностических маркеров, позволяющих прогнозировать риск развития БЛД у недоношенных новорожденных является актуальной проблемой как в научном плане, так и в практическом. У недоношенных с БЛД, осложненной легочной гипертензией, частота смертельных исходов достигает 10-40%, с БЛД на домашней искусственной вентиляции легких – до 20%. На первом году жизни более половины детей с БЛД госпитализируются повторно и имеют высокий риск смерти в результате респираторных осложнений БЛД. По данным разных авторов, в развитых странах смертность при БЛД составляет около 3% на первом году жизни.

Все вышесказанное определяет актуальность диссертационного исследования Синицы Л.Н., соответствующего приоритетному направлению фундаментальных и прикладных научных исследований, – здоровью матери и ребенка.

Степень новизны результатов диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Выносимые на защиту положения и научные результаты диссертации обладают научной новизной, так как:

– Автором получены новые данные о взаимосвязи между формированием БЛД и дисбалансом уровней α 1-антитрипсина, α 2-макроглобулина, эластазы в сыворотке крови у недоношенных детей при рождении, а также рядом показателей КОС (снижение рН крови, гиперкапния).

– Проведена научная оценка вклада лабораторных показателей в развитие БЛД: низкого содержания альбумина, общего белка, сниженного среднего

содержания гемоглобина в эритроцитах при рождении и анемии, потребовавшей гемотрансфузии в 1-е сутки жизни.

– У недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела установлена частота дефицита, недостаточности и оптимального обеспечения витамином D при рождении и в динамике; выявлена связь с формированием БЛД; а также корреляции дозировок холекальциферола с изменением содержания витамина D в крови недоношенных младенцев.

– Автором впервые получены данные об изменениях содержания серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у недоношенных младенцев в динамике с рождения до 2-3 месяцев жизни.

– Выявлена взаимосвязь содержания ряда серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у недоношенных новорожденных (глутатион, цистеин, цистеинилглицин) с формированием БЛД, а также с лабораторными показателями крови и тяжестью заболевания.

– Автором разработан метод прогнозирования развития БЛД у младенцев с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, основанный на определении в сыворотке крови глутатиона, общего белка, альбумина.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация Л.Н.Синицы представляет собой законченную научно-практическую работу, содержащую изложение собственных результатов труда автора, и отвечает требованиям, установленным главой 3 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь».

Автором четко сформулированы цель и задачи исследования, для решения которых логично подобран дизайн исследования. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение 75 детей в возрасте от 0 до 6 месяцев, рожденных в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», продолживших выхаживание в учреждении здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» в период с 2016 по 2021 гг. Для формирования выборок разработаны критерии включения пациентов в анализируемые группы и невключения в них. После 36 недель постконцептуального возраста диагноз БЛД и степень тяжести заболевания были установлены 38 детям; эти младенцы были отнесены в 1-ю основную группу. У 37 недоношенных новорожденных БЛД не сформировалась – они составили 2-ю группу (сравнения). Всем детям проводились клиническое наблюдение, лабораторные и инструментальные обследования в соответствии с клиническими протоколами диагностики,

реанимации и интенсивной терапии в неонатологии (2011 г.). В рамках цели и задач диссертационной работы пациентам выполняли дополнительные лабораторные исследования. На первые сутки, в динамике на 5-7 сутки, в возрасте 2-х недель, 1 месяца и 2-3 месяцев жизни было проведено определение уровня общего витамина D, содержания серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови. Определены уровни α 1-антитрипсина, α 2-макроглобулина, эластазы в сыворотке крови недоношенных детей при рождении.

Исследование выполнено на выборке достаточного объема с использованием современных высокоинформативных методов обследования, что позволило получить объективные и достоверные результаты.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и «RStudio 1.2». Статистический анализ проведен с использованием современных методов статистической обработки.

Методические подходы, использованные автором при проведении исследования, являются современными и соответствуют уровню развития исследований по данной проблеме как в Республике Беларусь, так и за рубежом. Заключение и научные положения, выносимые на защиту, соответствуют содержанию работы и ее результатам, отраженным в публикациях автора. Практические рекомендации обоснованы и акцентируют прикладную направленность работы. Корректное использование методов исследования, логика и последовательность проведения исследований, соответствие выдвинутых гипотез полученным выводам позволяют считать результаты диссертационного исследования обоснованными и заслуживающими доверия.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость представленной работы определяется актуальностью и новизной рассматриваемых положений, которые расширяют и углубляют знания по проблеме формирования БЛД у недоношенных новорожденных. Диссертантом на основании комплексного подхода с применением анамнестического, клинического, лабораторного методов исследования определен ряд показателей, свидетельствующих о взаимосвязи их с развитием БЛД. На основании полученных данных разработан новый метод прогнозирования риска развития БЛД у недоношенных новорожденных. Следует отметить, что некоторые результаты исследования получены впервые в Республике Беларусь, такие как: изучение обеспеченности витамином D недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в

динамике с 1 дня жизни, а также данные об изменении уровней серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у детей с БЛД и их прогностическая значимость в оценке риска развития БЛД.

Практическая значимость работы заключается в том, что автором разработана и утверждена 06.12.2019 Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению № 119-1019 «Метод определения вероятности развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных»; получен патент на изобретение «Средство для снижения степени тяжести бронхолегочной дисплазии на этапе формирования заболевания» (№ а 20190194, опубл. 30.06.2021).

Предложенный метод показал высокую точность, чувствительность и специфичность, воспроизводим в клинической практике и может быть использован в стационарных организациях здравоохранения, в том числе, в онлайн-режиме с помощью приложения QR-code, что подтверждено 5 актами внедрения в практическую деятельность учреждений здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница», «Гродненский областной клинический перинатальный центр», «Лидская центральная районная больница», «Волковысская центральная районная больница», «Слонимская центральная районная больница» и 2 актами внедрения в учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», 1 рационализаторским предложением.

Экономическая и социальная значимость полученных результатов заключается в том, что применение утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции «Метод определения вероятности развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных» позволит более эффективно выявлять детей группы высокого риска, своевременно проводить медицинскую профилактику и дифференцированную терапию недоношенных детей на основе определения персонафицированного риска развития БЛД, что будет способствовать снижению заболеваемости, уменьшению частоты госпитализаций осложнений в дальнейшем.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По результатам диссертационного исследования опубликована 31 печатная работа общим объемом 10,75 авторского листа: 6 статей общим объемом 3,75 авторского листа в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (4 – в журналах, 2 – в сборниках научных работ), 1 глава в монографии (1,30 авторского листа), 19 статей и 3 тезиса докладов в сборниках научных работ и материалах

конференций общим объемом 5,32 авторского листа, 1 инструкция по применению общим объемом 0,14 авторского листа, 1 патент на изобретение общим объемом 0,24 авторского листа.

Результаты диссертации неоднократно докладывались на конференциях различного уровня, что подтверждено 11 программами участия.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация изложена на русском языке, состоит из содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, четырех глав с изложением собственных результатов исследования, заключения, списка использованных источников, приложения. Список использованных источников включает библиографический список – 196 источников (русскоязычных – 81, англоязычных – 115), список публикаций соискателя – 31 работа (21 страница). Диссертационная работа иллюстрирована 42 рисунками (15 страниц), содержит 36 таблиц (14 страниц). Полный объем диссертации составляет 152 страницы компьютерного текста.

Автореферат диссертации по основным показателям информативности соответствует общей характеристике работы, включая цель, задачи исследования, положения, выносимые на защиту, личный вклад соискателя, апробацию и опубликованность результатов, а также фактологическому их описанию, выводам, рекомендациям по практическому использованию результатов, списку работ, опубликованных по теме диссертации.

Оформление рукописи диссертации и автореферата соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, изложенным в Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации, утверждённой Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Соответствие научной квалификации ученой степени, на которую претендует диссертант

Диссертационная работа старшего преподавателя 2-й кафедры детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» Синицы Лилии Николаевны «Клинико-лабораторная характеристика, содержание витамина D, серосодержащих аминокислот и их метаболитов у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и их прогностическая роль в развитии бронхолегочной дисплазии», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, заведующего 2-й кафедрой детских болезней

учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» Парамоновой Нэллы Сергеевны, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методологическом уровне, содержит решение важных научных задач, имеющих практическое значение для педиатрии и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Представленные результаты диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации, изложенные и оформленные в виде инструкции по применению, список научных работ по теме диссертации, участие в научно-практических конференциях, владение современными методами исследования и статистической обработки данных, внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение и учебный процесс подтверждают, что научная квалификация Синицы Лилии Николаевны соответствует ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, отрасли – медицинские науки.

Замечания по диссертации

Диссертационное исследование отличает целостность и законченность. При ознакомлении с работой не было выявлено серьезных недостатков, которые бы затрагивали принципиальные аспекты, касающиеся ее содержания. В работе встречаются единичные стилистические неточности и опечатки, которые носят больше рекомендательный характер и не снижают общее хорошее впечатление от работы.

Заключение

Диссертационная работа Синицы Лилии Николаевны «Клинико-лабораторная характеристика, содержание витамина D, серосодержащих аминокислот и их метаболитов у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и их прогностическая роль в развитии бронхолегочной дисплазии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, представляет собой завершённую самостоятельную квалификационную научную работу, выполненную на высоком методологическом уровне, которая решает одну из важных для клинической медицины задач – улучшение качества ранней диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных и соответствует требованиям пунктов 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180).

Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена Синице Л.Н. по специальности 14.01.08 – педиатрия за:

– оценку вклада функционирования системы «протеолиз-антипротеолиз» (повышение уровня эластазы, снижение $\alpha 1$ -антитрипсина, $\alpha 2$ -макроглобулина) в развитие БЛД;

– получение новых данных о том, что изменения ряда лабораторных показателей (сниженные уровни среднего содержания гемоглобина в эритроцитах при рождении и альбумина, общего белка в сыворотке крови, сниженный рН и гиперкапния по данным КОС) связаны с формированием БЛД;

– установление частоты дефицита витамина D у недоношенных детей при рождении (57,3%) и его взаимосвязи с приемом матерями препаратов витамина D; доказательство того, что нормализация содержания общего витамина D в сыворотке крови у недоношенных новорожденных происходит при приеме 234 (192; 288) МЕ/кг холекальциферола;

– выявление взаимосвязи низкого уровня 25(OH)D в сыворотке крови и формирования БЛД; а также положительной корреляционной связи между содержанием общего витамина D в сыворотке крови и уровнем общего белка, альбумина, билирубина, отрицательной - со степенью тяжести БЛД;

– определение концентрации серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у недоношенных младенцев в динамике с первых суток жизни до 2-3 месяцев жизни; установление взаимосвязи их уровня с формированием бронхолегочной дисплазии и тяжестью заболевания; а также с рядом лабораторных показателей: общий белок, альбумин, гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов в крови ребенка;

– разработку метода прогнозирования развития БЛД у недоношенных детей с чувствительностью 93,33%, специфичностью 83,33%, общей точностью 87,18%, который основан на определении в сыворотке крови 3 показателей: концентрации общего белка при рождении, альбумина и глутатиона на 5-7 сутки жизни.

Выражаю согласие на размещение отзыва на официальном сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети Интернет.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

доктор медицинских наук, профессор,
профессор 1-й кафедры детских болезней
учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»

14.03.2025

Александр Козыро
удостоверяю



Ермачёнок М.А.

И.А.Козыро

И.А.Козыро