16.05.2018 № 170-28/51
На _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ
Ректор
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
д-р мед. наук, профессор
_____
Игорь Олегович Маринкин
«16» мая 2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации

Казаковой Клавдии Александровны «Роль иммунизации против респираторных патогенов в профилактике обострений и формировании исхода бронхолегочной дисплазии», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.08 – педиатрия

Актуальность темы исследования. Диссертация Казаковой Клавдии Александровны посвящена актуальной проблеме – доказательству эффективности и безопасности иммунизации детей с бронхолегочной дисплазией, выяснению особенностей проведения иммунизации и ее влияния на течение указанного заболевания.

С 2012 года в Российской Федерации, в связи с принятием международных критериев регистрации рождения, неуклонно уменьшается смертность среди глубоко недоношенных детей, особенно рожденных на сроках гестации менее 28 недель с крайне низкой массой тела, что, в свою очередь, сопровождается ростом актуальности проблемы, связанной с бронхолегочной дисплазией (БЛД).

Важнейшая особенность БЛД подчеркивается в определении данного заболевания – хроническое заболевание, развивающаяся в первый месяц жизни

преимущественно у детей, родившихся недоношенными, клинически регрессирующее по мере роста ребенка, к 2–3 годам. Важными характеристиками БЛД являются большая тяжесть общего состояния у детей, формирующих данное заболевание, сочетание БЛД с целым рядом коморбидных состояний, необходимость реанимационных мероприятий и более длительной интенсивной терапии после рождения, а в дальнейшем потребности в повторной госпитализации, особенно частой на первом полугодии жизни. Наряду с этим, БЛД – это только часть еще одной сложной проблемы-реабилитации детей, родившихся глубоко недоношенными. В современной научной литературе исследования последствий недоношенности, в частности, последствий рождения с очень и крайне низкой массой тела, являются отдельным самостоятельным направлением. Изучается влияние очень и крайне низкой массы тела при рождении на течение и исход отдельных заболеваний перинатального периода, на физическое развитие и физическую активность подростков и взрослых, на когнитивные функции, начиная с детского возраста и заканчивая социальной адаптацией во «взрослой жизни». Кроме того, у рожденных с низкой массой тела взрослых людей через их сниженную физическую активность, особенности питания в детском возрасте, выявляется связь с увеличением частоты сердечно-сосудистой патологии и повышенной смертностью.

В связи с прогрессом научных достижений как в фундаментальных исследованиях, касающихся в первую очередь патогенеза БЛД, так и в клинических, обогативших практическую медицину новыми, в том числе инструментальными методами диагностики и терапевтическими подходами, важнейшими из которых были введение в практику сурфактанта, анте-и постнатальной глюкокортикоидной терапии, ожидаемы зменения в течении и исходах БЛД в настоящее время.

Несмотря на многолетние обсуждения, принятие согласительных документов, важнейшими из которых являются действующие в России с 2014 г. Федеральные клинические рекомендации, разногласия по многим вопросам данной проблемы сохраняются, начиная от терминологии и заканчивая терапией. Разные точки зрения есть и на исходы БЛД: оптимистичный взгляд на БЛД как

заболевание, заканчивающееся к 3-м годам жизни, базируется на регрессе клинических проявлений болезни. Однако, существует и менее оптимистичная позиция, обоснованная данными изучения функции внешнего дыхания и структурных изменений легких, выявляемых лучевыми методами визуализации, свидетельствующими не только о сохранении, но в ряде случаев и о нарастании изменений, связанных с БЛД. Более того, среди исследователей, наблюдающих пациентов с БЛД около 50 лет (с момента времени первого описания болезни) имеется точка зрения о том, что сформированная в период новорожденности БЛД является основой ХОБЛ у взрослых.

Поскольку специфической терапии БЛД до настоящего момента не существует, единственным способом уменьшить частоту обострений и, следовательно, тяжесть заболевания, а вместе с этим и риск формирования другого хронического бронхолегочного заболевания (ХОБЛ), является профилактика респираторных инфекций, обычно вызывающих обострения БЛД у детей раннего возраста. Известно, что иммунизация относится к самым эффективным методам профилактики респираторных заболеваний. Среди многочисленных публикаций, посвященных вакцинации недоношенных детей, только единичные касаются специально вакцинации детей с БЛД. Иммуногенная эффективность вакцинации против респираторных патогенов при БЛД практически не исследована.

Приведенные доводы позволяют считать диссертацию К. А. Казаковой не только актуальной, но и своевременной, очень важной, особенно для практического здравоохранения. В представленной работе изучено современное течение и исход БЛД, факторы влияющие на эти процессы, доказана безопасность, клиническая и иммуногенная эффективность вакцинации и пассивной иммунизации детей с БЛД.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов. Исследованы особенности течения БЛД, начиная с 2012 г. и по настоящее время, в сопоставлении с течением заболевания в предыдущие 5 лет. Доказано увеличение числа детей с БЛД с гестационным возрастом менее 28

недель и крайне низкой массой тела при рождении. В настоящее время преобладает новая форма БЛД и средне-тяжелое течение заболевания, характерное как для новой, так и для классической формы. Установлено, что увеличилось число сопутствующих БЛД заболеваний сердечно-сосудистой системы и поражение органа зрения. Установлены также факторы, влияющие на тяжесть течения БЛД, в частности, таковыми являютсягестационный возраст на момент рождения, масса тела при рождении, сопутствующие состояния - открытый артериальный проток (ОАП) и легочная гипертензия (ЛГ). Доказано, что регресс структурных изменений в легких при новой форме БЛД начинается со второго полугодия жизни, при классической форме выраженность структурных изменений уменьшается лишь на 3-м году жизни. Наряду с этим полного регресса структурных изменений легких к 3-м годам жизни у детей с БЛД не происходит: 60,5 % детей формируют рецидивирующие и хронические болезни легких. В возрасте после 3-х и до 10 лет жизни включительно инвалидизация детей с БЛД в 15,5 % случаев обусловлена хронической дыхательной недостаточностью, в 48,9 % – последствиями коморбидного перинатального поражения ЦНС. После 3-х лет жизни дети, перенесшие БЛД, отстают в физическом развитии (в 58,3 % случаев), при этом степень отставания зависит от тяжести БЛД.

Автором работы впервые определен спектр респираторных возбудителей, колонизировавших носоглотку детей с БЛД в период ремиссии заболевания. Показана эффективность и безопасность пассивной иммунизации моноклональными антителами против РСВ-инфекции, в частности, что пассивная иммунизация, проведенная в эпидемический сезон, снижает частоту обострений БЛД, обусловленных вирусной инфекцией.

Впервые проанализирован «вакцинальный» статус детей с БЛД в сравнении со статусом недоношенных детей без БЛД. Установлено, что особенностями вакцинации детей с БЛД являются: более позднее ее начало, в том числе вакцинации против пневмококка и гемофильной инфекции типа b, более широкий охват вакцинацией против пневмококка, дети с БЛД начинают вакцинироваться в среднем в возрасте 22,2 ± 1,5 месяца.

Впервые у глубоко недоношенных детей с БЛД доказана безопасность,

клиническая и иммуногенная эффективность вакцинации конъюгированными вакцинами против пневмококка и гемофильной инфекции типа b. Также впервые продемонстрировано отсутствие протективного титра антител против этих инфекций у детей с БЛД до вакцинации и нарастание уровня антител к капсульным полисахаридам пневмококка и гемофильной инфекции типа b до превышающего минимальный протективный через 1 месяц после вакцинации и продолжающееся нарастание уровня антител через 3-6 месяцев после вакцинации.

Вызывает уважение высокий методический уровень диссертационной работы. Для получения представленных результатов автором проведен ретроспективный анализ историй болезни 56 детей с БЛД, госпитализированных в специализированные отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в 2006–2011 гг. и проспективные наблюдения 117 детей с БЛД, госпитализированных в 2012–2016 гг., группу сравнения составили 60 недоношенных детей без БЛД. При анализе течения и исхода БЛД автор использовала определение, классификацию, характеристику степени тяжести, рекомендованные отечественными клиническими рекомендациями. При оценке степени тяжести БЛД использована балльная оценка по результатам КТ ОГП. В диагностике коморбидных заболеваний использованы современные инструментальные методы. Все полученные результаты обработаны статистически с использованием пакета программ IBMSPSSStatistics 24 (NY:IBMCorp),с применением модулей IBMSPSSStatisticsBase и IBMSPSSExactTests. Чувствительность и специфичность метода балльной оценки тяжести БЛД анализировали с помощью характеристической кривой-ROC-анализ.

Указанный принцип рандомизации групп и уровень организации проведенного исследования позволил автору получить убедительные, новые данные, чрезвычайно важные для практического здравоохранения на уровне всей Российской Федерации.

Обоснованность научных положений и выводов. Научные положения, выводы обоснованы достаточным числом наблюдений, подтверждены грамотной статистической обработкой. Диссертация изложена логично, написана хорошим

литературным языком, иллюстрирована таблицами, рисунками, качественными клиническими примерами, производит впечатление фундаментальной работы.

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. Материалы диссертации апробированы на конференциях различного уровня, в том числе с международным участием.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности. Область диссертационного исследования включает характеристику современного течения и исхода БЛД, преимущественно у детей, родившихся недоношенными, выявление факторов, влияющих на тяжесть течения, исходов БЛД к 3-м годам жизни, отдаленные последствия БЛД, доказательства безопасности, клинической и иммуногенной эффективности вакцинации и пассивной иммунизации детей с БЛД против респираторных патогенов. Указанная область исследования соответствует формуле специальности 14.01.08 – педиатрия (медицинские науки), а именно пункту 3 «Физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста».

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики. Результаты работы могут быть использованы в практическом здравоохранении для прогнозирования течения и исхода БЛД, проведения мероприятий по уменьшению тяжести течения и улучшению исходов БЛД, снижению инвалидизации пациентов с этим заболеванием. Результаты пассивной и активной иммунизации детей с БЛД, полученные в работе, могут быть распространены на недоношенных детей без БЛД, в том числе на родившихся глубоко недоношенными.

Внедрение пассивной иммунизации против РСВ-инфекции в эпидемический сезон и активной иммунизации против пневмококковой и гемофильной инфекции типа b в практику отделений патологии новорожденных, пульмонологических, отделений патологии раннего детского возраста, амбулаторно-поликлинических

подразделений позволит снизить частоту респираторных заболеваний и связанных с ними обострений БЛД, в конечном итоге приведет к снижению частоты формирования хронических бронхолегочных заболеваний в исходе БЛД.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Новыми и практически значимыми являются полученные доказательства безопасности и эффективности, в том числе иммуногенной, пассивной и активной иммунизации детей с БЛД против респираторных патогенов. Сезонная иммунизация против РСВ-инфекции и вакцинация конъюгированными вакцинами, в том числе комбинированными, против пневмококка и гемофильной инфекции типа b рекомендуется детям с БЛД вне обострения, в том числе в качестве первой вакцинации. У детей, госпитализированных по поводу БЛД, целесообразна консультация врача иммунолога-вакцинолога для разработки индивидуального графика вакцинации.

Разработанная автором электронная карта больного с БЛД рекомендована для использования в создании базы данных детей с БЛД как отдельного лечебного учреждения, так и для создания общего Российского регистра детей с БЛД в качестве инструмента дальнейших научных и практически важных исследований.

Результаты диссертационной работы, сформулированные в выводах и практических рекомендациях, могут быть использованы в работе отделений патологии новорожденных первого и второго этапов выхаживания, отделений патологии детей раннего детского возраста, отделениях вакцинопрофилактики, при амбулаторном наблюдении за недоношенными детьми и детьми с БЛД.

Результаты исследования апробированы и внедрены в практическую деятельность отделения для недоношенных детей, патологии раннего детского возраста, лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья, лучевой диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Материалы диссертации включены в учебный процесс для аспирантов и ординаторов ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета ФГБОУ ВО

«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, обучающихся по специальностям «педиатрия» и «неонатология».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

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

В процессе изучения материалов диссертации возникли следующие вопросы и пожелания:

1. Располагаете ли Вы опытом одномоментного проведения пассивной иммунизации против РСВИ и активной иммунизации против пневмококка и гемофильной палочки типа b у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией?
2. Какие меры, на Ваш взгляд, должно предпринять медицинское сообщество для увеличения охвата вакцинацией и иммунизацией против возбудителей респираторного спектра детей, родившихся недоношенными, в том числе пациентов с БЛД?

В качестве пожелания хочется подчеркнуть необходимость продолжения научных исследований по данной теме, включая длительное катамнестическое наблюдение пациентов с БЛД в анамнезе, в том числе после иммунизации против респираторных патогенов, для верификации функционального состояния дыхательной системы, частоты хронизации бронхолегочного процесса, а также

выявления факторов риска инвалидизации у данного контингента больных.

Заключение. Диссертация Казаковой Клавдии Александровны «Роль иммунизации против респираторных патогенов в профилактике обострений и формировании исхода бронхолегочной дисплазии», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.08 – педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи – доказательство необходимости, безопасности, клинической и иммуногенной эффективности иммунизации детей с БЛД, в том числе родившихся глубоко недоношенными, против респираторных патогенов, что имеет важное практическое значение для педиатрии.

Диссертационная работа Казаковой К.А. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.08 – педиатрия.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России 15 мая 2018 г. протокол № 10.

Отзыв составил:
Заведующий кафедрой
педиатрии и неонатологии
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор Тамара Владимировна Белоусова

ул. Красный проспект, д.52, г. Новосибирск, 630091
тел+7(383)2223204
e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Подпись д. м. н., профессора Белоусовой Т.В. заверяю,
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
д. м. н., профессор М.Ф. Осипенко