

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Брыксиной Евгении Юрьевны на тему «Клинико-патогенетическое значение микроаспирации желудочного содержимого в развитии и течении бронхолегочной дисплазии», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность темы исследования

Совершенствование перинатальных технологий позволило повысить выживаемость глубоко недоношенных новорожденных. Однако, снижение летальности в данной группе пациентов сопровождается ростом показателей заболеваемости с высоким процентом инвалидизации. Особое место среди хронической бронхолегочной патологии в раннем возрасте занимает бронхолегочная дисплазия (БЛД), в этиологии и патогенезе которой ведущую роль играет интенсивная терапия. Согласно современным представлениям этиологическая структура БЛД гетерогенна и помимо ятрогенных влияний включает ряд патологических факторов. В частности обсуждается, но до конца не изучена, роль гастроэзофагеального рефлюкса, сопровождающегося микроаспирацией желудочного содержимого в этиопатогенезе БЛД. В настоящее время имеются лишь единичные публикации, касающиеся оценки степени влияния микроаспирации желудочного содержимого на частоту развития и патоморфоз БЛД, нет алгоритмов комплексной диагностики, позволяющей на ранних этапах выявлять факт наличия микроаспирации в целях своевременного включения в состав терапии антирефлюксных мероприятий, способных улучшить течение и исходы БЛД. Особого внимания требуют случаи классической формы БЛД недоношенных у детей с гестационным возрастом менее 29 недель, а также случаи БЛД у доношенных детей. В связи с этим представляется целесообразным продолжить исследования по уточнению вклада микроаспирации желудочного содержимого в этиологию и патогенез

БЛД, а также по разработке обоснованных комплексных мероприятий профилактики и лечения микроаспирации желудочного содержимого и БЛД, поэтому цель рецензируемой докторской диссертации является актуальной и может быть рассмотрена в рамках заявленной специальности 14.01.08 – педиатрия.

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

Согласно логично построенному дизайну исследования, использование разработанного способа лабораторного подтверждения микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных, получающих респираторную терапию, позволило на ранних этапах, вне зависимости от массы тела, гестационного возраста диагностировать микроаспирацию, изучить степень влияния микроаспирации на развитие и течение БЛД, а также разработать и применить для профилактики и повышения эффективности лечения БЛД антирефлюксные мероприятия.

На первом этапе проведено исследование 373 новорожденных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), с определением частоты микроаспирации у данной категории пациентов и последующим подразделением на группы в зависимости от выраженности микроаспирации. Установлено, что микроаспирация желудочного содержимого у новорожденных, находящихся на ИВЛ, является достаточно частым состоянием и составляет 74% случаев. Отмечено увеличение выраженности микроаспирации в динамике у детей с гестационным возрастом менее 35 недель.

На втором этапе дети в группах подразделялись на подгруппы согласно гестационному возрасту, определялась частота развития БЛД в подгруппах, проводился сравнительный анализ количества случаев, формы и тяжести течения БЛД в зависимости от наличия или отсутствия микроаспирации желудочного содержимого, а также от ее выраженности. Автором выявлено,

что частота формирования БЛД у детей с микроаспирацией составляет 41,7%, что достоверно ($p < 0,05$) превышает соответствующий показатель в группе сравнения – 29,9%. С помощью факторного анализа было установлено, что микроаспирация желудочного содержимого имеет очень высокий уровень значимости в генезе и особенностях течения БЛД. Автор показала, что риск формирования БЛД, выраженность патологических изменений зависят не только от гестационного возраста, параметров респираторной терапии, инфекционной составляющей, но и от такой коморбидной патологии, как микроаспирация желудочного содержимого на фоне функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта. Согласно корреляционному анализу выявлена сильная зависимость неврологической патологии и функциональных гастроинтестинальных нарушений. В итоге сравнительного анализа характера влияния терапии эуфиллином и кофеином на выраженность микроаспирации, установлено значимое негативное действие эуфиллина, заключающееся в большей частоте микроаспирации у пациентов, получающих данный препарат в неонатальном периоде, а также зависимость показателей активности пепсина от дозы эуфиллина, что обосновывает целесообразность ограничения дозы данного препарата в составе интенсивной терапии новорожденных.

На третьем этапе проводилась сравнительная катамнестическая оценка исходов БЛД у детей с микроаспирацией желудочного содержимого и без нее. Помимо этого, отдельно оценивались пульмонологические исходы у детей, не сформировавших БЛД, с подразделением по признаку наличия или отсутствия микроаспирации.

Все включенные в исследование дети были подразделены на получивших антирефлюксную позиционную и диетологическую коррекцию по методике автора и тех, у которых были использованы обычные протоколы. Таким образом, было выполнено рандомизированное, контролируемое, сравнительное исследование, которое с позиций доказательной медицины определило высокую клиническую эффективность

предложенных профилактических мероприятий. В результате, у детей, получавших антирефлюсную коррекцию, достоверно ($p < 0,05$) имело место легкое течение БЛД (16,5%) и реже тяжелое течение (2,6%), у детей, получавших лечение согласно стандартным протоколам – 11,3% и 9,6% соответственно.

Полученные данные обработаны с применением современного статистического анализа с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 7.0 для персонального компьютера в системе Windows. Определялся характер распределения, затем проводилась проверка статистических гипотез. В зависимости от особенностей распределения, для определения зависимости между переменными или выявления различия между средними двух независимых выборок, использовались параметрические или непараметрические критерии.

В итоге проведенного статистического анализа выделены наиболее значимые факторы риска развития БЛД, на основании которых разработан алгоритм прогнозирования тяжести течения БЛД.

По данным проведенных исследований сформулировано 10 выводов и 5 положений, полностью отражающих конкретные результаты и суть диссертационной работы. Их обоснованность логически вытекает из содержания работы и не вызывает сомнений.

Таким образом, использование современных лабораторных и инструментальных методов диагностики, репрезентативность изучаемых групп больных, а также детальный анализ полученных данных с использованием целого комплекса методов статистической обработки качественных и количественных переменных позволили получить достоверные результаты, сформулировать обоснованные выводы и научные положения, соответствующие поставленным задачам.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена на уровне современных научных и методических требований. Достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативностью и представительностью выборки, обширностью первичного материала (373 ребенка в возрасте от 1 дня до 4 месяцев жизни, находящихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде с последующим катамнестическим наблюдением на протяжении трех лет). В работе использованы современные лабораторные и инструментальные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам исследования.

Научная новизна диссертационной работы заключается в проведенной оценке уровня значимости множества патологических факторов методом факторного анализа с определением факторных нагрузок. В результате были установлены наиболее значимые предикторы бронхолегочной дисплазии, что позволило выделить пациентов групп риска по развитию бронхолегочной дисплазии различной тяжести течения. Автором впервые установлена частота и динамика микроаспирации желудочного содержимого в неонатальном периоде. Примененный способ определения активности пепсина в трахеобронхиальном аспирате, разработанный автором, позволяет со значительной степенью надежности лабораторно подтвердить микроаспирацию желудочного содержимого, что делает возможным индивидуально и патогенетически обоснованно подобрать методы антирефлюксной терапии и диетологической тактики.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций

Практическая значимость работы связана с возможностью раннего достоверного выявления факта микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных любого гестационного возраста и клинического статуса. Установленный высокий уровень значимости микроаспирации желудочного содержимого в формировании и течении БЛД делает актуальным

применения антирефлюксных мероприятий, как на этапе профилактики развития, так и на этапе лечения уже сформировавшейся БЛД. Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность детских лечебно-профилактических учреждений и отделений неонатального профиля учреждений родовспоможения г. Воронежа, г. Ростова-на-Дону, г. Таганрога, а также в учебный процесс аспирантов и ординаторов кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко».

Оценка содержания диссертации, её завершенности и оформления

Диссертация построена по классическому типу и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа достаточно иллюстрирована таблицами, рисунками, схемами и изложена на 338 страницах машинописного текста. Библиографический указатель содержит 423 источника, из которых 221 на русском и 202 на иностранном языках. Работа иллюстрирована 141 таблицей и 49 рисунками. Автореферат соответствует содержанию диссертации и отражает суть проведенного исследования.

Для решения цели исследования правильно поставлены задачи и выбраны методы исследования. Предложенные задачи последовательно решены, что позволило объективно представить выводы и практические рекомендации. Методический подход, примененный в работе, способствовал высокой достоверности результатов исследования, поэтому ее научная новизна, теоретическая и практическая значимость не вызывают вопросов. В заключении соискатель продемонстрировала способность к анализу и обобщению полученных результатов, которые имеют большое значение для оптимизации диагностики микроаспирации желудочного содержимого и разработки методов профилактики БЛД, а также открывают новый этап дальнейшего научного поиска возможных коморбидных влияний в генезе патологического процесса при БЛД.

Тщательные клинические наблюдения, лабораторные, инструментальные и функциональные исследования позволили диссертанту сделать четкие выводы, которые убедительно получены из содержания и соответствуют положениям, выносимым на защиту. Выводы и практические рекомендации представлены в 43 печатных работах в отечественных журналах, в том числе 23 в изданиях, рекомендованных ВАК.

Представленная диссертация является самостоятельным исследованием, которое помогает решению актуальной научной проблемы по совершенствованию новых методов профилактики и диагностики бронхолегочной дисплазии с определением этиологической роли коморбидных состояний, в частности, микроаспирации желудочного содержимого. При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Объясните, почему одним из критериев исключения был летальный исход, т.е. дети с крайне тяжелыми симптомами БЛД не были включены в исследование?

2. Какова чувствительность и специфичность предложенного метода определения пепсина в ТБА и возможно ли широкое внедрение его в практику в связи с особенностями выполнения методики?

3. Как вы оцениваете роль анатомо-физиологических особенностей ЖКТ у детей раннего возраста (в том числе и недоношенных детей) в генезе микроаспирации?

Заключение

Диссертационная работа Брыксиной Евгении Юрьевны на тему «Клинико-патогенетическое значение микроаспирации желудочного содержимого в развитии и течении бронхолегочной дисплазии» на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение

важной и актуальной проблемы педиатрии - определение клинко-патогенетического значения микроаспирации желудочного содержимого в развитии и течении бронхолегочной дисплазии с разработкой методов ранней диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям и изложенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор Брыксина Е.Ю. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент:
Заведующий кафедрой
госпитальной педиатрии
Государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего профессионального образования
«Омский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
д.м.н., доцент

Павлинова Е.Б.

Адрес: 64400, г. Омск, ул. Ленина, д.12
Телефоны: (3812) 361647
Факс: (3812)234632
Сайт: <http://omsk-osma.ru>
Электронная почта: 123elena@mail.ru



Подпись доктора медицинских наук Е.Б. Павлиновой «заверяю»

Ученый секретарь Ученого совета
Государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего профессионального образования
«Омский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
д.м.н., профессор

Кротов Ю.А.

01 декабря 2015г.