ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника отделения патологии новорожденных и недоношенных детей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Байбариной Елены Николаевны на диссертационную работу Басаргиной Миланы Александровны на тему «Прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей и оптимизация их ведения», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы диссертации

Несмотря на достигнутый за последние десятилетия значительный прогресс в современных методах лечения и выхаживания недоношенных младенцев, частота встречаемости и актуальность проблемы бронхолегочной дисплазии (БЛД) не снижается. Это связано, прежде всего, с увеличением выживаемости пациентов, рожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ).

Кроме того, в настоящее время сохраняется большое число нерешенных задач в тактике ведения данной категории пациентов. При этом старт терапии определяется имеющимися методами прогнозирования развития заболевания. Нередко, во врачебной практике врача-неонатолога, при изначально схожих клинический параметрах у недоношенных детей наблюдается диаметрально противоположный выход из респираторного дистресс-синдрома. В связи с этим на сегодняшний день актуальным становится изучение предикторов формирования БЛД. Представляется, что во взаимосвязи со сложным патогенезом формирования БЛД и предикторы могут быть выявлены в различных областях наших знаний – молекулярно-генетические, связанные с глубокими механизмами нарушения альвеологенеза при формировании

структуры легочной ткани у недоношенных детей и, конечно, не теряет актуальности поиск клинических маркеров последующего развития БЛД.

Помимо очевидной значимости раннего прогнозирования БЛД у недоношенных детей, немаловажную роль, также, играет выхаживание таких детей. Оптимизация пищевого статуса недоношенного ребенка с БЛД на фоне ограниченного объема питания (ввиду риска развития гиперволемии малого круга кровообращения) и высокой потребности в пищевых веществах и энергии (на 15–25 % выше, чем у недоношенных детей без данного заболевания) – актуальная тема для исследования на сегодняшний день, т.к. используемые на сегодня способы обогащения рационов питания недоношенных детей не всегда удовлетворяют потребностям ребенка с БЛД.

В процессе оказания многопрофильной помощи недоношенным детям малоизученным и актуальным направлением является изучение проблем, касающихся психолого-педагогического сопровождения детей с перинатальной патологией, а также интеграция их родителей на всех этапах лечения и реабилитации. В этой области усилия современных ученых и практиков направлены на разработку немедикаментозных методов восстановительной терапии, которые позволяют снизить фармакологическую нагрузку, и стимулировать работу адаптационных и компенсаторных механизмов.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работы, выполненная Басаргиной М.А., является актуальной и имеет большую практическую значимость.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

Диссертационная работа Басаргиной М.А. выполнена в соответствии с общепринятыми этическими и научными принципами. Задачи соответствуют цели работы. Достоверность научных положений, полученных выводов и практических рекомендаций, разработанных диссертантом в ходе исследования,

подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, логичным дизайном исследования. В исследование включено 309 недоношенных пациента первого года жизни, наблюдавшихся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и получавших многопрофильную помощь и 76 недоношенных детей старше 1 года жизни, у которых сформировалась бронхолегочная дисплазия, но, в силу объективных причин они не получали комплексную реабилитацию помощь на первом году жизни.

Глубокий уровень оценки предикторов развития бронхолегочной дисплазии (клинико-анамнестических, молекулярно-генетических и биологических) и применение современных методов статистической оценки данных позволили разработать две уникальные и новаторские в своей области прогностические модели развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, которые разработаны на основе значимых клинико-анамнестических факторов и значимых концентраций биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных детей.

При выполнении диссертационного исследования автором был разработан и запатентован новый метод оптимизации пищевого статуса недоношенного ребенка с БЛД путем добавления масла 100% среднецепочечных триглицеридов в энтеральное питание, который показал высокую эффективность и безопасность. Также в процессе исследования была объективно доказана эффективность раннего психолого-педагогического сопровождения детей и роль интеграции родителей в процессе лечения и реабилитации детей с бронхолегочной дисплазией.

По результатам исследования опубликовано 24 научные работы, из них 18 в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ (из них 17 статей, 1 патент на изобретение RU 2 800 330 C1 «Способ оптимизации питания недоношенных и маловесных детей первого года жизни») и подана заявка на патент: заявка № 2024116812 от 19.06.2024г. «Способ оптимизации питания недоношенных детей с бронхолегочной

дисплазией» Авторы: Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Фисенко А.П., Басаргина М.А., Илларионова М.С., Пинаева-Слыш Е.Л., Бушуева Т.В., Лукоянова О.Л.).

Новизна научных положений, выводов и рекомендации

Впервые в России проведено полное секвенирование экзома недоношенных с БЛД, а также впервые проведено сравнение генетических вариантов у пациентов с группой контроля, что позволило выявить генетические предикторы развития данной патологии.

При выполнении научно-исследовательской работы были выявлены факторы, играющие значимую роль при формировании бронхолегочной дисплазии, в частности, при анализе клинико-анамнестических параметров пациентов - гестационный возраст, масса тела при рождении, длительность ИВЛ и CPAP) и при определении концентрации биомаркеров ангиогенеза - ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, тромбоцитарный фактор роста BB, молекула клеточной адгезии тромбоцитов/эндотелия, а также факторы роста эндотелия сосудов A и D в сыворотке крови недоношенных детей. Для каждого из биологических маркеров была определена значимая концентрация в сыворотке крови для развития БЛД. Полученные данные позволили разработать две прогностические модели, основанные на клинико-анамнестических факторах и концентрации биологических маркеров в сыворотке крови.

Автором диссертации был успешно применен новый вариант повышения пищевой ценности энтерального питания недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией путем введения в питание масла 100% среднецепочечных триглицеридов.

Басаргиной М.А. впервые проанализирована роль ранней психолого-педагогической работы с недоношенными детьми возрастом от 28 дней до 3 лет и их родителями на течение заболевания.

Практическая значимость работы

В результате проведенной научно-исследовательской работы Басаргиной М.А. разработаны и валидированы две прогностические модели развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Высокие коэффициенты

детерминации Найджелкерка (оценка качества) обеих моделей - более 70% позволяют рекомендовать их для использования. Важно, что если для применения модели, основанной на изучении факторов ангиогенеза, требуется достаточно высокая оснащенность медицинской организации, то первая модель, основанная на изучении клинико-анамнестических факторов, может быть применена в каждой медицинской организации. Опыт говорит, что востребованность такой модели чрезвычайно высока. Эффективность включения жирового модуля в виде СЦТ в питание недоношенных новорожденных продемонстрирована как при обогащении материнского молока, так и специализированных смесей. Включение разработанных предикторных математических моделей и новый метод оптимизации пищевого статуса в соответствующие клинические рекомендации повысит практическую значимость и качество ведения пациентов данной группы.

Использование методики «Ясли» (С. Б. Лазуренко) позволит своевременно обнаружить особенности формирования психики и разработать индивидуальную программу психолого-педагогического сопровождения недоношенных детей на всех этапах лечения и реабилитации. Максимально раннее включение психологопедагогического сопровождения недоношенных пациентов в программу реабилитации и интеграция родителей в процесс лечения и реабилитации, повышение их педагогической компетенции значительно повысят эффективность восстановительных мероприятий и социальной адаптации недоношенных детей в раннем детском возрасте и поможет лучшей динамике психического статуса у данной категории пациентов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационная работа Басаргиной М.А. изложена в соответствии с традиционным планом на 332 страницах машинописного текста. Работа включает в себя введение, обзор литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, пять глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных

обозначений, библиографического списка. Диссертация содержит 77 таблиц, иллюстрирована 68 рисунками. Список литературы включает в себя 276 источников.

Во введении описана актуальность, цели и задачи исследования, обоснование актуальности и теоретическая и практическая значимость работы.

В первой главе (литературном обзоре) даны представления о физиологии формирования респираторного тракта, отражены современные представлениям о факторах риска, патогенезе и терапии бронхолегочной дисплазии, а также особое внимание в данной главе уделено способам нутритивной поддержки недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.

Во второй главе отражены материалы и методы исследования с подробным описанием, а также дизайн исследования. В эту главу также включены критерии включения/исключения и анализ клинико-анамнестических параметров пациентов. Дан подробный анализ клинико-анамнестических параметров обследованных пациентов. В данной главе продемонстрирована оценка значимости продолжительности различных методов респираторной поддержки недоношенных новорожденных с помощью ROC-анализа и приведена прогностическая оценка шансов развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС в зависимости от продолжительности проведения различных видов респираторной поддержки.

В третьей главе продемонстрированы результаты проведенного молекулярно-генетического обследования недоношенных пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию - полноэкзомного секвенирования и валидации полученных результатов с применением метода ПЦР в режиме реального времени, генотипирования контрольной группы недоношенных детей, не сформировавших БЛД при помощи ПЦР в реальном времени и проведенный сравнительный анализ полученных данных.

В четвертой главе детально описано проведенный анализ содержания факторов ангиогенеза в сыворотке крови пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД и у недоношенных новорожденных с РДС. Также в данной главе проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических

факторов трех групп пациентов. Статистическая обработка данных с применением ROC-анализа позволила определить значимые клинико-анамнестические и лабораторные факторы, которые были включены в прогностическую модель формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

В пятой главе проведена оценка клинико-анамнестических данных и нутритивного статуса недоношенных детей, сформировавших БЛД. Особое внимание в данной главе уделено влиянию жирового модуля – 100% СЦТ, который был использован в качестве добавки в энтеральное питание на клинические и биохимические показатели, а также на нутритивный статус обследованных пациентов. Хочется отметить, что автором проведена оценка массы и длины тела с помощью программы Intergrowth-21st, что является на сегодняшний день самым прогрессивным способом оценки этих показателей. Комбинация такой оценки с изучением состава тела (показатели жировой и безжировой массы) методом воздушной плетизмографии позволили объективно оценить эффективность метода и его безопасность не только в периоде раннего детства, но и с точки зрения перинатального программирования метаболического синдрома в старшем возрасте.

В шестой главе отражена эффективность максимально раннего включения психолого-педагогического сопровождения недоношенных пациентов в программу реабилитации и интеграция родителей в процесс лечения и реабилитации, повышения их педагогической компетенции. Данный материал иллюстрирует важность холистического подхода к ребенку в процессе лечения и реабилитации.

В седьмой главе детально описан механизм действия двух разработанных по результатам исследования прогностических математических моделей с проведением статистического анализа. Также в данной главе продемонстрированы клинические примеры.

В заключении подведены итоги проведенного анализа, проведено сравнение полученных данных с ранее описанными данными, выделены результаты,

обладающие научной новизной, подчеркнута их теоретическая значимость и практическая применяемость.

Работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к докторской диссертации. Принципиальных замечаний теоретического и практического характера по диссертации нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Вопросы. К автору имеются следующие вопросы:

– Как соотносятся выявленные Вами прогностически значимые нуклеотидные последовательности с генами, ранее считавшимися значимыми при формировании БЛД?

- При изучении значимости факторов ангиогенеза выявили ли Вы какие-либо противоречия с ранее известными данными?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Басаргиной Миланы Александровны «Прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей и оптимизация их ведения» представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, выполненная при консультировании д.м.н., профессора Фисенко А.П., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема педиатрии по разработке нового комплексного метода прогнозирования бронхолегочной дисплазии и определению нового подхода к оптимизации ведения пациентов с данным заболеванием.

Диссертационная работа Басаргиной М.А. по своей актуальности и научно-практической значимости полностью соответствует квалификационным требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Басаргина Милана Александровна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (3.1.21. Педиатрия), профессор, главный научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Байбарина Елена Николаевна

Подпись Е.Н. Байбариной заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент

Павлович Станислав Владимирович

18 ноября 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон: +7 (495) 531-44-44
Электронная почта: ncagp.ru