ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Брыксиной Евгении Юрьевны 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 исследования

Развитие перинатальной медицины, современные подходы к ведению беременных женщин с высоким риском преждевременных родов, совершенствование методов интенсивной терапии, респираторной поддержки у новорожденных позволили повысить выживаемость недоношенных детей с очень низкой и особенно экстремально низкой массой тела. По мере снижения смертности крайне незрелых недоношенных, ввиду выраженной незрелости легочной ткани растет заболеваемость бронхолегочной дисплазией (БЛД). В поле зрения неонатологов и пульмонологов наблюдается большая когорта недоношенных детей, формирующих БЛД в исходе респираторного дистресс синдрома (РДС) даже при условии адекватной антенатальной и постнатальной профилактики, современной и правильной респираторной поддержки в неонатальном периоде. Несмотря на растущее количество исследовательских работ по изучению БЛД, значимые успехи в предотвращении данного заболевания практически отсутствуют. Внимание ученых сосредоточено на изучении ассоциации полиморфизмов генетических вариантов в генах системы сурфактантов, ферментов антиоксидантной защиты, металлопротеиназ, факторов роста, цитокинового каскада и других с развитием БЛД, исследовании баланса

проангиогенных и антиангиогенных факторов и определении их влияния на ангиогенез сосудов малого круга кровообращения, что необходимо для процесса альвеоляризации и осуществлении адекватного газообмена.

На сегодняшний день приоритетным направлением научного поиска является возможность предсказать формирование бронхолегочной дисплазии еще до постановки диагноза. Учитывая сложность прогнозирования БЛД в клинической практике, в настоящий момент перспективным направлением является разработка предикторной математической модели, что приведет к повышению точности прогнозирования постнатального развития заболевания и возможности таргетной профилактики и лечения таких больных, что, в свою очередь, будет способствовать улучшению исходов заболевания и снижению фармакоэкономических затрат, связанных с оказанием медицинской помощи недоношенным детям.

Несмотря на важность этапа прогнозирования заболевания, немаловажную роль также играет выхаживание недоношенных детей, сформировавших БЛД. Потребность ограничения объема вводимой жидкости, в том числе грудного молока/специализированной смеси, в связи с высоким риском гиперволемии малого круга кровообращения недоношенным детям с БЛД, нередко приводит к развитию недостаточности питания и метаболическому дефициту. В связи с чем актуальным на сегодняшний день является разработка новых методов повышения энергетической ценности энтерального питания данной категории пациентов. Важно понимание, что

Помимо этого, в настоящее время остается недооцененной роль психологической поддержки детей с бронхолегочной дисплазией и их родителей на всех этапах лечения и реабилитации. Таким образом, в ведении детей с бронхолегочной дисплазией необходим многопрофильный комплексный и в то же время персонализированный подход.

Учитывая вышеизложенное, диссертационное исследование, проведенное Басаргиной М.А., является актуальным и имеет большую практическую значимость.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

Необходимо отметить высокий методический уровень диссертационного исследования Басаргиной М.А. Сформулированные в исследовании задачи полностью соответствуют поставленной цели. Обоснованность и достоверность научных положений выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объемом выборки (обследовано 309 недоношенных пациентов). Проведенное прицельное исследование предикторов формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей позволило выявить значимые генетические, клинико-анамнестические и биологические предикторы. Грамотное применение статистических методов обработки данных дало возможность смоделировать две прогностические модели для определения вероятности формирования бронхолегочной дисплазии: - в зависимости от значимых клинико-анамнестических факторов (первая модель), - в зависимости от концентраций маркеров ангиогенеза в сыворотке крови (вторая модель).

Обогащение питания новорожденных, у которых была диагностирована бронхолегочная дисплазия, за счет введения специализированного продукта (100% среднецепочечные триглицериды), при условии ограничения объемов вводимой жидкости, значимо позволило повысить пищевую ценность рационов и оптимизировать пищевой статус данной категории пациентов.

В ходе проведенного исследования подтвержден тот факт, что готовность к сотрудничеству и комплаентность формируются в процессе систематического сотрудничества специалистов медицинского и психолого-педагогического профилей с родителями в ходе реализации лечебного процесса и реабилитации. Ранняя психологическая поддержка оптимизирует процесс адаптации матерей к ситуации пребывания с недоношенным ребенком в стационаре, что способствует более успешному исходу реабилитации.

Результаты диссертационной работы Басаргиной М.А. используются в лечебно-диагностическом процессе отделения патологии новорожденных и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией федерального

государственного автономного учреждения «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, а также в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных и патологии новорожденных перинатальных центров г. Балашиха, г. Видное и г. Щелково.

По результатам исследования опубликовано 24 научные работы, из них 18 в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций

На основании проведенной работы по изучению различных предикторов развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, автором впервые созданы и валидированы две прогностические модели развития бронхолегочной дисплазии на основе значимых клинико-анамнестических и биологических маркеров, включая впервые определенные концентрации значимых биомаркеров ангиогенеза у недоношенных детей с БЛД. Грамотно проведенный статистический анализ клинико-анамнестических, генетических и биологических параметров пациентов, позволил автору выделить наиболее значимые параметры из них, которые были использованы при разработке прогностических моделей формирования БЛД,

Басаргиной М.А. впервые в России проведено полное секвенирование экзома недоношенных с БЛД, а также впервые проведено сравнение генетических вариантов у пациентов с группой контроля, состоящей из доношенных детей, без признаков бронхолегочных заболеваний в анамнезе, а также впервые проведено сравнение частот встречаемости выявленных значимых нуклеотидных вариантов с использованием текущей выборки и общепопуляционными данными, полученными из базы данных RUSeq, что позволило выявить генетические предикторы развития данной патологии и позволило включить их в расширенную предикторную модель в будущих исследованиях.

В ходе диссертационной работы автором был применен новый вариант увеличения калорийности питания путем добавления масла 100%

среднецепочечных триглицеридов в энтеральное питание и разработан новый метод оптимизации пищевого статуса детей с данным заболеванием.

Кроме того, впервые проведен глубокий анализ динамики психического статуса недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией с 28 дней жизни до 3-х лет, оценена роль максимально раннего психолого-педагогического сопровождения детей на всех этапах лечения с формированием индивидуальных программ психолого-педагогической реабилитации, роль интеграции родителей в процессе лечения и реабилитации детей с бронхолегочной дисплазией.

Применение разработанных Басаргиной М.А. прогностических моделей развития БЛД у недоношенных детей демонстрируют высокий уровень качества (коэффициент детерминации Найджелкерка более 70%), что делает возможным их практическое применение прогнозирования данного заболевания.

Практическая значимость работы

В диссертационной работе Басаргиной М.А. подробно описаны разработанные автором прогностические модели развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Использование разработанных в процессе исследования прогностических моделей развития заболевания на основе значимых факторов риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей (генетических, клинико-анамнестических, биологических), позволят оптимизировать и персонифицировать подходы к лечению.

Разработанный автором метод увеличения калорийности питания недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в условиях ограничения объемов вводимой жидкости, позволил значимо повысить пищевую ценность рационов и оптимизировать пищевой статус данной категории пациентов.

Применение метода максимально раннего включения психолого-педагогического сопровождения недоношенных пациентов в программу реабилитации и интеграция родителей в процесс лечения и реабилитации, повышение их педагогической компетенции значительно повысили эффективность восстановительных мероприятий и социальной адаптации

недоношенных детей в раннем детском возрасте и помогли улучшить динамику психического статуса у данной категории пациентов.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в ежедневной практике неонатологов, педиатров, пульмонологов, диетологов и анестезиологов-реаниматологов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационная работа построена по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, пяти глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений и документов, подтверждающих внедрение или практическое использование научных результатов. Работа изложена на 332 страницах машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 77 таблицами, 68 рисунками.

Во введении обоснованы актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, научно-практическая значимость и положения, выносимые на защиту, обозначен личный вклад автора в диссертационное исследование. Список литературы включает в себя 276 источников, 227 из них принадлежат зарубежным авторам и 49 - отечественным.

Первая глава, содержащая обзор литературы, включает в себя подразделы, посвященные физиологии формирования респираторного тракта, современным представлениям о бронхолегочной дисплазии, клинико-анамнестических, генетических и биологических факторов риска развития данного заболевания. Также в данной главе освящены применяемые методы медикаментозной и немедикаментозной терапии БЛД и способы нутритивной поддержки недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования, содержит дизайн исследования с подробным описанием всех его этапов.

Третья глава посвящена результатам полноэкзомного секвенирования у недоношенных новорожденных, сформировавших бронхолегочную дисплазию.

Секвенирование полного экзома с последующим биоинформатическим анализом с целью определения нуклеотидных вариантов, выполнено 100 пациентам. Далее полученные результаты были валидированы с применением метода ПЦР в режиме реального времени с использованием taqman зондов, а также было проведено генотипирование контрольной группы недоношенных детей, не сформировавших БЛД при помощи ПЦР в реальном времени (n=70) и сравнительный анализ полученных данных с общероссийской популяцией Ruseq. Кроме того, в данной главе проанализированы и клинико-анамнестические параметры пациентов. По результатам биоинформатического анализа, автору удалось выделить 9 генетических вариантов, предположительно ассоциированных с развитием бронхолегочной дисплазии. Сравнительный анализ с группой недоношенных детей, не сформировавших бронхолегочную дисплазию и с общероссийской популяцией, показал различия в относительных частотах двух генетических вариантов, влияющих на формирование бронхолегочной дисплазии.

Четвертая глава включает в себя исследование концентрации содержания биологических маркеров ангиогенеза в сыворотке крови пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД, а также у недоношенных новорожденных с РДС (n=204). В данной главе также отражена клинико-анамнестичекая характеристика пациентов и проведен корреляционный анализ полученных данных. Стоит отметить, что при статистической обработке данных был выявлен спектр значимых биологических маркеров для формирования БЛД, которые были использованы автором при создании прогностической модели формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Пятая глава посвящена оценке нутритивного статуса недоношенных детей с БЛД и возможности его коррекции с помощью применения масла СЦТ (n=75). Особое внимание в данной главе уделено оценке клинико-анамнестичеких данных и корреляционному анализу. Выявлена положительная динамика антропометрических показателей, увеличение количества тощей массы без избыточного накопления жировой составляющей и увеличение объема легких у детей с БЛД.

Шестая глава посвящена психолого-педагогическому сопровождению семьи ребенка раннего возраста с перинатальной патологией. В данной главе подробно описано влияние психологического состояния близкого взрослого на психофизическое состояние недоношенного ребенка.

В седьмой главе описан механизм работы и результаты применения прогностической модели развития бронхолегочной дисплазии с приведением клинических примеров. Более того, в данной главе смоделированы две прогностические модели для определения вероятности формирования бронхолегочной дисплазии: - в зависимости от значимых клинико-анамнестических факторов (первая модель), - в зависимости от концентраций маркеров ангиогенеза в сыворотке крови (вторая модель). Особый интерес в данной главе представляет подробное описание предикторов и их взаимодействие между собой в каждой модели

В заключении автором отражены содержание и итоги работы. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, вытекают из результатов работы, обоснованы и представляют интерес для теоретической и практической медицины.

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

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Основные положения диссертации полностью отражены в автореферате, который написан в соответствии с требованиями ВАК. Необходимо отметить, что текст автореферата соответствует тексту диссертации.

В процессе оппонирования возникли вопросы:

1. Прогностические модели были разделены на две: одна. На основе значимых клинико-анамнестических данных, другая на основе значимых биологических маркеров. В связи с чем решено было разделить модели, а не сделать одну общую.

2. В процессе научной работы оценивались отягощенные материнские

факторы, которые могут повлиять на формирование бронхолегочной дисплазии и не было обнаружено связи ни с одним из них. Как Вы считаете, действительно ли нет связи с отягощенным материнским анамнезом на формирование БЛД?

3. Выявленные тенденции повышения концентраций тромбоспондина-1 и TGF-β1 в период наибольшего повреждающего воздействия (ИВЛ) на легочную ткань и, согласно мировым данным, описана существенная роль данных биомаркеров в структурном ремоделировании легких и ремоделировании сосудов легких при развитии БЛД наталкивают на мысль об их важной патогенетической роли в формировании бронхолегочной дисплазии и, вероятно, одном из вариантов таргетного лечения данного заболевания.

С чем Вы связываете отсутствие выявленной значимости концентрации данных биомаркеров в сыворотке крови и пациентов сформировавших и не сформировавших БЛД?

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., представляет из себя законченную научно-квалификационную работу, содержащую решение актуальной научной проблемы педиатрии, выходящей далеко за пределы нашей страны и носящей международный характер – разработаны новые методы прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии, что позволит актуализировать и оптимизировать диагностические и профилактические подходы по ведению пациентов с данным заболеванием, снизить их инвалидизацию, оптимизировать нутритивную и социальную поддержку недоношенных пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию.

Диссертационная работа Басаргиной Миланы Александровны по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов 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:

профессор кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.01.08 - Педиатрия), доцент

Евгения Юрьевна Брыксина
«18» ноября 2024г.

Подпись Е. Ю. Брыксиной заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор Н.Г. Сапронова

Федеральное государственное образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России). Адрес: 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д.29; +7(863)2504200; okt@rostgmu.ru, оф.сайт http://www.rostgmu.ru.