# ОТЗЫВ

**доктора медицинских наук, заведующего кафедрой педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Овсянникова Дмитрия Юрьевича на диссертационную работу Басаргиной Миланы Александровны на тему «Прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей и оптимизация их ведения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия**

## Актуальность темы диссертации

Существенный прогресс в современных методах неонатальной реанимации и выхаживании недоношенных младенцев, в особенности, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, повысил показатели выживаемости данной когорты пациентов. Рождение детей на ранних сроках гестации сопровождается выраженной незрелостью всех органов и систем, в том числе легких. В результате, наряду с выживаемостью глубоко недоношенных детей, растет заболеваемость бронхолегочной дисплазией (БЛД). Диссертационная работа Басаргиной М.А. посвящена методам прогнозирования развития БЛД у недоношенных детей и оптимизации процесса ведения данной категории пациентов. Данное заболевание остается значимой причиной инвалидизации и смертности среди детей, родившихся преждевременно. Бронхолегочная дисплазия – самая частая причина потребности кислородотерапии в домашних условиях.

Патогенез БЛД, несмотря на технологический прогресс, достижения неонатальной медицины и высокую клиническую и социальную значимость проблемы, остается до конца неизученным. При изучении патогенеза БЛД особое внимание уделяется генетическим механизмам формирования различных фенотипов заболевания, дисбалансу проангиогенных и антиангиогенных

факторов, связанных с дисморфизмом и аномальным расположением альвеолярных капилляров у недоношенных детей, что приводит к патологическому развитию микрососудов альвеолярных стенок и ремоделированию ткани легких у недоношенных детей. Приоритетным направлением научного поиска на сегодняшний день является возможность прогнозировать формирование данного заболевания, что может помочь грамотно профилактировать развитие БЛД, разработать таргетное лечение и, как следствие, снизить затраты на лечение и профилактику.

При выхаживании пациентов с БЛД остается не решенным вопрос адекватной нутритивной поддержки этих детей. В связи с чем приоритетным направлением является разработка методов оптимизации пищевого статуса детей с БЛД при различных способах кормления.

Важным этапом многопрофильной помощи детям с БЛД является психолого-педагогическое сопровождение на всех этапах лечения и реабилитации. Изучение методик психолого-педагогической реабилитации детей с БЛД и ассоциированного с ней качества жизни, а также интеграция и мотивация близких родственников в данном вопросе является актуальной темой научных исследований.

В связи с вышеизложенным диссертационное исследование, проведенное Басаргиной М.А., является актуальным и значимым.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации**

Задачи, поставленные в диссертационном исследовании Басаргиной М.А., полностью соответствуют цели исследования. Полученные результаты детально проанализированы и систематизированы, на основании чего сделаны соответствующие задачам выводы. Обоснованность и достоверность научных положений выводов и практических рекомендаций обусловлена репрезентативным объемом выборки пациентов и использованием современных методов статистического анализа.

Высокий методический уровень работы позволил разработать и валидировать две прогностические модели развития БЛД у недоношенных детей, включающие значимые клинико-анамнестические факторы и концентрации биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных детей. В ходе диссертационной работы автором была доказана эффективность метода увеличения калорийности питания путем добавления масла 100% среднецепочечных триглицеридов (СЦТ) в энтеральное питание. Анализ динамики психического статуса недоношенных детей с БЛД с 28 дней жизни до 3-х лет подтвердил важную роль максимально раннего психолого-педагогического сопровождения детей на всех этапах лечения, а также роль интеграции родителей в процесс лечения и реабилитации детей с БЛД.

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

**Новизна научных положений, выводов и рекомендации**

Басаргиной М.А. в ходе исследования впервые определены значимые концентрации биомаркеров ангиогенеза, что позволило использовать их в качестве прогностических маркеров формирования БЛД и включить их в прогностическую математическую модель.

Автором впервые создана предикторная математическая модель формирования БЛД на основе значимых клинико-анамнестических и биологических маркеров.

При выполнении диссертационной работы впервые был разработан метод оптимизации пищевого статуса недоношенных детей с БЛД путем добавления масла 100% СЦТ в энтеральное питание.

Помимо вышеперечисленного, Басаргиной М.А. впервые проведен глубокий анализ динамики психического статуса недоношенных детей с БЛД и доказано влияние ранней психолого-педагогической работы с детьми с формированием индивидуальных программ психолого-педагогического

сопровождения и роль интеграции родителей в процессы лечения и реабилитации недоношенных детей с БЛД.

**Практическая значимость работы**

В диссертационной работе Басаргиной М.А. были разработаны две математические прогностические модели для оценки риска формирования БЛД у недоношенных детей на основании значимых клинических (гестационный возраст, массы тела при рождении, длительность ИВЛ и CPAP) и значимых биологических факторов (VEGF-A, пг/мл, ANGPT2, пг/мл, ANGPT1, PDGF-BB, пг/мл, PECAM-1, пг/мл). Созданные предикторные модели формирования БЛД, обладают высокой степенью чувствительности и специфичности. Кроме того, проведен глубокий комплексный подход к изучению нутритивного статуса при развитии БЛД.

Проведенное исследование позволило установить значимое положительное влияние включения жирового модуля в виде СЦТ в питание недоношенных новорожденных. Его эффективность продемонстрирована как при обогащении материнского молока, так и специализированных смесей. Повышение содержания жира и общей калорийности рациона у новорожденных с БЛД способствует увеличению количества тощей массы без избыточного накопления жировой составляющей и увеличению объема легких. Данный метод также может быть использован в специализированных стационарах, оказывающих помощь недоношенным детям.

Проведенная оценка значимости психолого-педагогического сопровождения пациентов и их родителей выявила, что нервно-психическое развитие детей с БЛД реализуется более благоприятно при более раннем начале психолого-педагогической работы с пациентом и его родителями.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом**

Работа изложена на 332 страницах машинописного текста. 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. Диссертация содержит 77 таблиц, 68 рисунков. Библиографический список включает в себя 276 источников, 227 из них принадлежат зарубежным авторам и 49 – отечественным.

Введение содержит обоснование актуальности и научно-практической значимости изучаемой темы. В обзоре литературы кратко описана физиология формирования респираторного тракта, современное представлениям о БЛД, используемые методы терапии БЛД и способы нутритивной поддержки недоношенных детей с БЛД.

Вторая глава содержит дизайн исследования, критерии включения/исключения в исследование и подробную клинико-анамнестическую характеристику обследованных пациентов, включая ROC-анализ по методам респираторной поддержки у пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД.

В третьей главе отражено проведенное молекулярно-генетическое обследование пациентов: полноэкзомное секвенирование у недоношенных детей с БЛД (n=100); валидация полученных результатов с применением метода ПЦР в режиме реального времени с использованием taqman зондов; генотипирование контрольной группы недоношенных детей, не сформировавших БЛД при помощи ПЦР в реальном времени; сравнительный анализ полученных данных с общероссийской популяцией Ruseq. В результате проведенной работы автором определены значимые нуклеотидные варианты в гене CPA3 и CCN2 с оценкой шансов развития БЛД у пациентов, рожденных раньше срока.

В четвертой главе описано исследование концентрации содержания биологических маркеров ангиогенеза (проангиогенных и антиангиогенных) в сыворотке крови пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД, а также у недоношенных новорожденных с РДС. Особое внимание в данной главе уделено корреляционному анализу данных и выявленному синергическому действию биологических маркеров. При статистической обработке данных был

выявлен спектр значимых маркеров ангиогенеза, играющих роль в развитии БЛД, что позволило использовать их при создании прогностической модели формирования заболевания у недоношенных детей.

В пятой главе отражена оценка нутритивного статуса недоношенных детей с БЛД; проведена оценка клинических данных, антропометрических показателей и их индексов, результатов биохимических и инструментальных методов исследования; изучено влияние жирового модуля – СЦТ в составе рационов питания недоношенных детей с БЛД на клинические и биохимические показатели, а также нутритивный статус обследованных пациентов; разработан новый способ повышения пищевой ценности рационов детей с БЛД за счет ведения в их состав 100% СЦТ (Kanso oil) в виде масла и показана его хорошая переносимость.

В шестой главе разъяснена роль раннего психолого-педагогическому сопровождения семьи ребенка раннего возраста с перинатальной патологией. Также в данной главе автором подтверждена роль психологического состояния близкого взрослого на психофизическое состояние недоношенного ребенка.

Седьмая глава содержит подробное описание разработанной оригинальной прогностической модели развития БЛД. В данной главе приведены две прогностические модели для определения вероятности формирования БЛД: в зависимости от значимых клинико-анамнестических факторов (первая модель) и в зависимости от концентраций маркеров ангиогенеза в сыворотке крови (вторая модель).Особое внимание уделено оценке статистической значимости разработанной модели. Кроме того, в данной главе проведена апробация предикторной модели.

В заключении проведено обобщение результатов проведенного научного исследования; сравнение полученных данных с результатами работ отечественных и зарубежных исследователей; сформулированы выводы и практические рекомендации.

Работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к докторской диссертации.

## Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Введение, основные положения, результаты собственных исследований и выводы диссертации полностью отражены в автореферате, который дает представление о работе и соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Принципиальных замечаний теоретического и практического характера по диссертации нет. Однако при ознакомлении с работой в рамках научной дискуссии возникли вопросы

1. В работе не все биологические маркеры показали свою роль в формировании БЛД. Почему особое внимание уделено фактору роста соединительной ткани?

2. Какова клиническая переносимость 100% масла СЦТ и были ли попытки оптимизировать пищевой статус маловесных к сроку гестации доношенных детей?

## 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, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема педиатрии по разработке новых методов ведения пациентов с БЛД и новых подходов к прогнозированию ее развития, что позволит оптимизировать оказание медицинской помощи недоношенным пациентам с данным заболеванием.

Диссертационная работа Басаргиной М.А. по своей актуальности, новизне 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:**
Заведующий кафедрой педиатрии
Медицинского института
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения
«Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы»,
доктор медицинских наук (3.1.21 — педиатрия)
Д.Ю. Овсянников

Подпись д.м.н. Овсянникова Д.Ю. заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения
«Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы»,
кандидат фармацевтических наук Т.В. Максимова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
E-mail: rudn@rudn.ru
Тел. +7 (499) 936-87-87
«11» ноября 2024 г.