Утверждаю

И.о. проректора по научной работе

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России

д.м.н., профессор _____ Р.А.Насыров

«13» ноября 2024г.

Отзыв

ведущей организации - федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России) о научно-практической ценности диссертации Басаргиной Миланы Александровны «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 исследования

Благодаря прогрессу современной медицины, на сегодняшний день наблюдается значимое увеличение выживаемости глубоко недоношенных детей. Рождение детей на столь ранних сроках гестации сопровождается выраженной незрелостью всех органов и систем, в том числе легочной ткани. По мере снижения смертности крайне незрелых недоношенных детей, растет заболеваемость бронхолегочной дисплазией (БЛД). Несмотря на большое количество исследовательских работ по БЛД (более 2500 публикаций за последние 5 лет в PubMed) значимые успехи в прогнозировании и предотвращении данного заболевания практически отсутствуют.

Бронхолегочная дисплазия – самая частая причина длительной домашней кислородотерапии и инвалидизации. На сегодняшний день особенно важным

является многопрофильный комплексный и в то же время персонализированный подход к ведению недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.

Несмотря на достижения неонатальной медицины, высокую клиническую и социальную значимость проблемы, патогенез БЛД до сих пор остается до конца неизученным. 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, также особое внимание уделяется нарушениям, выявляемым в ходе формирования альвеол, а также патологическому развитию микрососудов альвеолярных стенок и ремоделированию ткани легких у недоношенных детей. Методы нутритивной поддержки недоношенных детей с БЛД и адекватное обеспечение пищевыми веществами при различных способах кормления требуют дальнейшей разработки, т.к. успех в выхаживании таких детей зависит и от их адекватного пищевого статуса. Очень важно не забывать о включении в процесс лечения и реабилитации недоношенных детей психолого-педагогического сопровождения на всех этапах лечения и реабилитации с формированием индивидуальной программы психологического воздействия.

В связи со сложностью прогнозирования бронхолегочной дисплазии в клинической практике, 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, снижению инвалидизации и снижению фармако-экономических затрат, связанных с оказанием медицинской помощи недоношенным детям.

Таким образом, все вышеизложенное обусловливает актуальность, научную и практическую значимость диссертационного исследования, проведенного Басаргиной М.А.

Научная новизна и значимость результатов диссертации для развития отрасли

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.

Впервые определены значимые концентрации биомаркеров ангиогенеза, что позволило использовать их в качестве прогностических маркеров формирования данного заболевания и включить их в прогностическую математическую модель.

Впервые создана предикторная математическая модель формирования бронхолегочной дисплазии на основе значимых клинических и биологических маркеров. Для повышения качества оказания медицинской помощи недоношенным детям, с целью прогнозирования развития БЛД и раннего начала терапии целесообразно использовать разработанные в процессе исследования прогностические модели на основе значимых факторов риска (генетических, клинико-анамнестических, биологических), что позволит оптимизировать и персонифицировать подходы к лечению.

Впервые применен новый вариант обогащения питания новорожденных, у которых была диагностирована бронхолегочная дисплазия путем добавления масла 100% среднецепочечных триглицеридов в энтеральное питание и разработан новый метод оптимизации пищевого статуса детей с данным заболеванием, что позволило значимо повысить безжировую массу тела без избыточного накопления жировой и не привело к изменению биохимических параметров жирового и белкового обменов у пациентов.

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. Использование методики «Ясли» (С. Б. Лазуренко) позволит своевременно обнаружить особенности формирования психики недоношенных детей и разработать индивидуальную программу их психолого-педагогического сопровождения на всех этапах лечения и реабилитации. Максимально раннее включение психолого-педагогического 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.

Достоверность полученных результатов

В диссертационной работе Басаргиной М.А. были сформулированы цель и задачи исследования; полученные результаты, выводы и практические рекомендации полностью им соответствуют.

Репрезентативность выборочных совокупностей объектов исследования, а также достаточный объем наблюдений и использование генеральных совокупностей с адекватными методами исследования подтверждают достоверность и объективность полученных в ходе работы результатов. Применяемые в ходе работы статистические методы адекватны поставленным задачам. Сбор и хранение первичных данных осуществляли в пакете Microsoft Excel 2013. Статистический анализ данных выполняли в среде программы SPSS 25, также StatTech v. 4.1.7 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Все количественные показатели предварительно проверяли на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка.

Проводили также визуальный анализ гистограмм распределения для выявления выбросов или бимодальных распределений или скошенных в какую-либо сторону распределений. Описательные статистики для признаков с нормальным или близким к нормальному распределением представлены средним и стандартным отклонением: M±SD. Признаки со значительными отклонениями от нормальности описаны в виде медианы и квартилей: Me (Q1 - Q3). Выявление различий между центральными тенденциями двух независимых выборок осуществляли с помощью критериев Стьюдента либо Манна-Уитни. Для трех-пяти групп аналогичные сравнения выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа или его рангового аналога — анализа Краскела-Уоллиса. После дисперсионного анализа при выполнении межгрупповых сравнений использовали поправку Бонферрони. Для сравнений количественных признаков в динамике лечения (связанные выборки) применяли парный критерий Стьюдента или Вилкоксона. Исследование взаимосвязей выполняли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), в ряде случаев был использован критерий Кендалла (τ). Интерпретация силы связи производилась с помощью шкалы Чеддока. Сравнение частот встречаемости нуклеотидных вариантов также проводилось с помощью ТМФ и последующим расчётом отношения шансов (ОШ) с целью выявления относительного риска развития заболевания. Определение прогностического и диагностического значений количественных величин, в том числе концентрации изученных биологических маркеров ангиогенеза проводилось с помощью использования анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Для всех видов статистического анализа результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для трех и более групп при применении поправки Бонферрони результат считался статистически значимым $p<0,017$.

Результаты исследования, полученные автором, детально проанализированы; выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных результатов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в результате работы выводы и практические рекомендации, а также разработанные в ходе диссертационной работы Басаргиной Миланы Александровны математические модели прогнозирования бронхолегочной дисплазии и способ оптимизации нутритивного статуса недоношенных детей, могут быть использованы в практической работе лечебных учреждений врачами-неонатологами, педиатрами, а также специалистами смежных специальностей. Разработанные методики используется в повседневной работе отделения патологии новорожденных и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией, отделения хирургии новорожденных и детей раннего детского возраста, отделения реанимации новорожденных и детей раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Басаргиной М.А. нет.

Заключение

Диссертация 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 научном консультировании д.м.н., профессора Фисенко А.П., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема ведения пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию, включающая прогнозирование заболевания, что несомненно приведет к повышению качества оказания медицинской помощи пациентам с данной патологией, уменьшит процент инвалидизации и снизит фармако-экономические затраты на лечение осложнений, связанных с БЛД, что является значимым для педиатрии.

Диссертационная работа Басаргиной М.А. по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов 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.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Басаргиной Миланы Александровны обсужден и одобрен на заседании кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, протокол № 11 от 05 ноября 2024г.

Заведующий кафедрой неонатологии с курсами
неврологии и акушерства-гинекологии
ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ
Минздрава России, профессор, д.м.н.,
главный внештатный неонатолог Минздрава России

Иванов Дмитрий Олегович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России)
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2,
Тел.:(812)2950646, E-mail: spb@gpmu.ru; http://www.gpmu.org