

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующей кафедрой госпитальной педиатрии доктора медицинских наук, доцента Павлиновой Елены Борисовны по диссертации Хиштиловой Патимат Багировны на тему:
«Клинико-генетические предикторы тяжести и исходов бронхолегочной дисплазии у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность выполненного исследования

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии РДС и/или пневмонии. БЛД проходит с преобладающим поражением бронхиол и паренхимы легких, формированием фиброза, эмфиземы и (или) нарушением репликации альвеол.

Несмотря на четко сформулированные критерии диагностики данного заболевания, показатели частоты встречаемости БЛД крайне противоречивы. Тем не менее, последнее десятилетие показывает, что уровень заболеваемости только растет. Сегодня БЛД выходит на первое место по частоте и клинической значимости как наиболее распространенная форма хронических заболеваний легких (ХЗЛ) у детей. Достигнутый прогресс в понимании механизмов развития заболевания, применение усовершенствованных методов его диагностики и лечения приносят хорошие плоды. Однако недуг сопровождается частыми госпитализациями, снижением качества жизни пациента, существенными финансовыми затратами, инвалидизацией, что обеспечивает высокую медико-социальную значимость данной проблемы.

Необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов данной патологии связано с формированием различных вариантов тяжести течения и исходов БЛД при идентичных условиях выхаживания и режимов

вентиляционной поддержки. Вышеизложенное обуславливает необходимость углубленного изучения патогенетических механизмов БЛД в фокусе фенотип-ассоциированных полиморфизмов кандидатных генов, что позволит конкретизировать варианты генетической изменчивости с учетом степени тяжести и исходов заболевания. Комплексный анализ клинико-лабораторных и генетических показателей позволит расширить представления о патогенетических звеньях БЛД и будет способствовать формированию персонафицированных терапевтических алгоритмов.

Таким образом, работа Хиштиловой Патимат Багировны «Клинико-генетические предикторы тяжести и исходов бронхолегочной дисплазии у детей», посвящена решению сложной задачи современной педиатрии, а актуальность ее несомненна и очевидна.

Автор убедительно обосновал актуальность и значимость своего диссертационного исследования, определил его цель и задачи. Так, исходя из цели – на основе многокомпонентного анализа клинико-anamnestических, биохимических и молекулярно-генетических факторов установить предикторы тяжести течения и вариантов исходов бронхолегочной дисплазии у детей – диссертантом сформулированы и решены пять задач исследования. Задачи полностью определяют объем и характер научных изысканий.

Диссертация написана в традиционном монографическом стиле на 296 страницах машинописного текста в компьютерном исполнении, работа состоит из «введения», «обзора литературы», главы «материалы и методы исследования», 3-ех глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает в себя 199 источников, из них 107 – отечественных и 92 зарубежных авторов. Работа написана грамотным литературным языком, содержит 64 таблицы и 3 рисунка.

Структура диссертации построена логически правильно. Во введении четко обоснована актуальность исследования, сформулированы цели и задачи, определены научная новизна и практическая значимость работы.

В главе I – обзоре литературы – Хиштиловой П.Б. отражены современные представления об истории изучения, эпидемиологии и классификации бронхолегочной дисплазии у детей, а также клинко-патогенетические аспекты развития и исходов данной патологии на современном этапе. Изложены материалы о влиянии генетических факторов в формировании БЛД у детей. Обзор написан хорошо, с большим знанием отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме.

В главе II диссертации П.Б Хиштиловой представлены материалы и методы исследования. Оценивая диссертационный труд в целом, хотелось бы отметить высокий методический уровень выполненной работы. Для выполнения поставленных задач автор использует комплекс современных, адекватных поставленным задачам, методов исследования, включая биохимические, генетические и микробиологические методы. Следует отметить большой объем выполненных автором клинических и специальных методов исследования. Хотелось бы отметить тщательность проведенного диссертантом анализа собранного материала.

В главе III диссертации Хиштиловой П.Б. представлены анамнестические данные о клинических проявлениях и исходах бронхолегочной дисплазии у детей.

IV глава диссертации посвящена изучению влияния MMP-9 и кальцидиола на течение и исходы БЛД у детей.

В главе V диссертации Хиштилова П.Б. подробно рассматривает влияние полиморфизмов rs3918242 гена MMP9, rs721917 гена SFTPD и FOK1 гена VDR на течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей. Полученные результаты могут лечь в основу прогнозирования дальнейшего течения заболевания и развития осложнений у каждого конкретного больного.

В заключении диссертантом обобщены основные положения работы. Диссертация написана хорошим литературным языком, читается с большим интересом. Принципиальных замечаний по выполненной работе нет.

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

Основные научные положения диссертационной работы, выдвигаемые автором, сделанные выводы и практические рекомендации по использованию полученных результатов всесторонне обоснованы и статистически достоверны. Этому способствует объем выполненных исследований – 146 пациентов с ранее установленным диагнозом «бронхолегочная дисплазия» в возрасте от 2 лет 11 месяцев до 4 лет 1 месяца, использование современных методов обработки цифрового материала исследования с применением современных компьютерных программ.

Автор провел критический анализ литературных сведений, отражающих основные вопросы этиопатогенеза, классификации, а также клинико-патогенетические аспекты развития и исходов бронхолегочной дисплазии у детей и подробно изложил современные взгляды на разбираемую проблему. Степень обоснованности основана на выборе адекватных и современных методов исследования, грамотного составления групп исследования и подбора достаточного количества больных для достоверной обработки. Математическая обработка проведена с применением современных компьютерных программ.

Достоверность и научная новизна положений, выводов и рекомендаций

Диссертационную работу Хиштилова П.Б. можно считать весьма значимой в изучении бронхолегочной дисплазии у детей.

Диссертационное исследование отличается новизной подходов к решению поставленных задач. В рамках данной работы впервые проведено исследование большого комплекса показателей, отражающих различные биохимические и генетические механизмы формирования, течения и исходов бронхолегочной дисплазии у детей.

Автором уточнено патогенетическое влияние ММР-9 и кальцидиола сыворотке крови, что в совокупности с клинической картиной позволяет

интерпретировать данные показатели в качестве дополнительных диагностических маркеров.

Определены частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов генов MMP-9, VDR и SFTPD у детей с БЛД, а также у недоношенных детей без формирования БЛД, проживающих на территории Астраханской области. Впервые изучено влияние аллелей и генотипов данных генов у детей в зависимости от степени тяжести БЛД и определена их роль в формировании исходов заболевания.

Основные научные положения, выдвигаемые автором, сделанные выводы и практические рекомендации по использованию полученных результатов в клинической практике обоснованы и достоверны.

Научные изыскания Хиштиловой П.Б. отвечают современным требованиям. Объем проведенных исследований является достаточным для выводов и рекомендаций, а также сформулированных автором научных положений. Научные положения и выводы логичны, основываются на глубоком анализе материалов исследования с использованием современных достоверных методов обработки. Для подтверждения проведенных исследований соискатель использовал лабораторные и инструментальные методы, а также современные методы статистической компьютерной обработки. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы, сделанные автором, логически вытекают из содержания работы и отражают суть проведенных исследований, полностью соответствуют поставленным в работе задачам.

Практическое значение представленной диссертационной работы определяется многогранностью затрагиваемой проблемы. Результаты исследования отличаются высокой практической значимостью. Результаты исследования представляют интерес для широкого круга врачей и в первую очередь, для педиатров, пульмонологов и неонатологов.

По результатам диссертации опубликованы 10 работ. Из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК и 1 статья – в международной базе Web of

Science. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Научно-практическая значимость диссертации

Данные представленные в диссертации активно используются в практической работе ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н.Силищевой». Результаты исследования способствуют формированию индивидуализированного подхода в терапии больных детей, улучшению качества прогноза заболевания и повышению уровня жизни пациентов. Определение уровня MMP-9 и кальцидиола в сыворотке крови может быть использовано в качестве дополнительного диагностического критерия для объективизации обострения и варианта исхода заболевания. Доказано предрасполагающее влияние генотипа C/T полиморфного локуса rs721917 гена SFTPD и гомозиготного генотипа F/F полиморфизма FOK1 гена VDR в отношении формирования БЛД у детей. Выявлены основные генотипы и аллели, оказывающие протективное или предрасполагающее действие на фенотипические признаки заболевания, что позволяет рекомендовать исследование этих генов для прогнозирования степени тяжести, исходов заболевания и выбора рациональной персонифицированной терапии.

Полученные исследования вносят существенный вклад в изучение патогенетических механизмов БЛД и активно используются также в научных и учебных процессах со студентами и клиническими ординаторами на кафедрах ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, а именно: педиатрии и неонатологии, госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, факультетской педиатрии.

Заключение о соответствии диссертации критериям

«Положения о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Хиштиловой П. Б. «Клинико-генетические предикторы тяжести и исходов бронхолегочной дисплазии у детей» является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным трудом, в

Эл. почта: rector@omsk-osma.ru