

ОТЗЫВ

**официального оппонента заведующей кафедрой детских болезней
педиатрического факультета доктора медицинских наук, доцента
Малюжинской Натальи Владимировны 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) – полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии. Совершенствование технологий выхаживания и респираторной поддержки позволяет сохранять жизнь детям, однако при этом в последнее десятилетие отмечается рост частоты БЛД.

В настоящее время БЛД выходит на первое место по частоте и клинической значимости как наиболее распространенная форма хронических заболеваний легких (ХЗЛ) у детей. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в понимании механизмов развития, совершенствование методов диагностики и лечения данного недуга, заболевание характеризуется частыми госпитализациями, ухудшением качества жизни ребенка, инвалидацией, значительными финансовыми затратами, что обеспечивает высокую медико-социальную значимость данной проблемы.

Изучение недугов на современном этапе невозможно без понимания генетических их основ. Различные варианты генетических полиморфизмов затрагивают практически все звенья реализации БЛД у детей, чем можно

объяснить вариабельность клинического течения и исходов заболевания при идентичных условиях выхаживания.

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 персонифицированных терапевтических алгоритмов.

В связи с изложенным, диссертация на тему «Клинико-генетические предикторы тяжести и исходов бронхолегочной дисплазии у детей» Хиштиловой П. Г. является актуальной и заслуживает внимания, так как имеет важное научное и практическое значение.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Министерства здравоохранения России, номер государственной регистрации темы № 114070770018.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы современными и информативными методами обследования больных, значительным объемом наблюдений, правильно проведенным статистическим анализом полученных данных. Работа выполнена на репрезентативной выборке, включавшей 146 детей с верифицированным диагнозом бронхолегочная дисплазия с применением современных методов клинической, лабораторной и инструментальной диагностики. Материалы исследования хорошо документированы, при постановке диагноза

использованы современные классификации. Дизайн работы, в том числе критерии включения и исключения, грамотно детализирован. Избранные диссидентом методы адекватны сформулированной цели и задачам исследования. Современные информативные методики позволили получить полезную для клинической медицины информацию. Всем пациентам диагноз БЛД устанавливали после 28 дня жизни, согласно Рабочей классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2012), на основании стандартных клинических и инструментальных методов исследования. В соответствии с классификационным подходом у всех обследованных детей была диагностирована новая форма заболевания. При верификации тяжести течения болезни учитывали степень кислородозависимости, оцененная в 36 недель постконцептуального возраста у детей, родившихся с гестационным возрастом (ГВ) менее 32 недель, и на 56 день жизни у детей с ГВ более 32 недель.

На этапе пересмотра диагноза всем детям был проведен полный комплекс клинико-лабораторных методов обследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, в который входит определение С-реактивного белка, глюкозы, креатинина, общего белка, мочевины, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего билирубина); определен характер микробиоты дыхательных путей (мазок с задней стенки глотки, мокрота, бронхоальвеолярная жидкость); спектр инструментальных исследований был представлен данными бронхографии, компьютерной томограммы (КТ), ультразвуковым исследованием органов брюшной полости, забрюшинного пространства и эхокардиографии. Методом иммуноферментного анализа определены матриксная металлопротеиназа 9 (ММР-9), уровень кальцидиола. Молекулярно-генетические обследование включало определение полиморфизмов rs721917 гена SFTPД, полиморфизма rs 3918242435 гена ММР-9 и FOK1 полиморфизма гена VDR.

Результаты обследования больных были подвергнуты тщательной статистической обработке с использованием современных прикладных программ.

Все задачи исследования решены, выводы в полной мере отражают основные результаты, хорошо обоснованы и грамотно сформулированы практические рекомендации, которые носят конкретный характер, являются продолжением выводов диссертации.

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о высокой степени обоснованности положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в диссертации.

Достоверность и научная новизна положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна диссертации заключается в том, что было уточнено патогенетического влияния MMP-9 и кальцидиола в сыворотке крови у детей с БЛД на этапе пересмотра диагноза. Определены показатели желатиназы-В и кальцидиола в зависимости от степени тяжести заболевания, периода заболевания и исходов, что в совокупности с клинической картиной позволило интерпретировать их в качестве дополнительного диагностического маркера воспаления.

К основным элементам научной новизны диссертационного исследования Хиштиловой Патимат Багировны следует отнести изучение влияния аллелей и генотипов полиморфных локусов генов SFTPD, MMP-9, VDR у детей в зависимости от степени тяжести БЛД и определение их роли в формировании исходов заболевания.

В ходе работы были определены частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов генов MMP-9, VDR и SFTPD не только у детей с БЛД, а также у недоношенных детей без формирования БЛД, проживающих на территории Астраханской области.

Степень достоверности полученных результатов данного исследования определяется включением в работу большого количества пациентов основной группы (в общей сложности – 146 пациентов с бронхолегочной дисплазией), наличием контрольной группы, с равным соотношением по полу и возрасту детей, применением современных инструментальных, лабораторных и генетических методов диагностики. Анализ полученных данных подтвержден современными методами статистической обработки.

Использованный комплекс современных диагностических подходов полностью отвечает целям и задачам исследования, в совокупности с достаточным количеством наблюдений, грамотным анализом полученных результатов, опирающихся на принципах доказательной медицины, позволили докторанту получить хорошие результаты и предоставить достоверные положения, выводы и рекомендации.

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 1 – в международной базе Web of Science, 5 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, в которых полностью отражены все основные положения и выводы, изложенные в диссертации.

Диссертация соответствует специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Автореферат соответствует материалам диссертационного исследования, принципиальных замечаний по его структуре и содержанию нет.

Научно-практическая значимость диссертации

Данные диссертации используются практической работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области «Областная детская клиническая больница им. Н.Н.Силищевой», а также в научном и учебном процессах со студентами и клиническими ординаторами на кафедрах педиатрии и неонатологии, госпитальной педиатрии

с курсом последипломного образования, факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

Предложенные практические рекомендации и выводы могут быть использованы врачами практического здравоохранения с целью прогнозирования степени тяжести, исходов такого заболевания, как бронхолегочная дисплазия и выбора рациональной персонифицированной терапии. Определение уровня MMP-9 и кальцидиола в сыворотке крови может быть использовано в качестве дополнительного диагностического критерия для объективизации обострения и варианта исхода заболевания. В ходе работы было доказано предрасполагающее влияние генотипа С/Т полиморфного локуса rs721917 гена SFTPD и гомозиготного генотипа F/F полиморфизма FOK1 гена VDR в отношении формирования БЛД у детей.

Замечания

Принципиальных замечаний по существу диссертации нет

Вопросы:

1. Чем обусловлен выбор данных генов кандидатов при уточнении патогенеза и прогноза бронхолегочной дисплазии у детей?
2. Рассматривали ли Вы межгенные взаимодействия?

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Хиштиловой Патимат Багировны на тему «Клинико-генетические предикторы тяжести и исходов бронхолегочной дисплазии у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 –

Педиатрия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной педиатрии по изучению генетических основ БЛД, что позволяет решить сложную задачу уточнения генетической основы заболевания и приближает нас к пониманию механизмов взаимодействия полигенных систем в процессе реализации наследственной информации на уровне целостного организма.

Диссертационная работа Хиштиловой Патимат Багировны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 –Педиатрия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой детских болезней
педиатрического факультета
федерального государственного бюджетного
учреждения высшего образования
«Волгоградский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
400131, г. Волгоград, ул. площадь Павших Борцов, д. 1
+7 (8442) 53-23-42, E-mail: maluzginskaia@yandex.ru
доктор медицинских наук, профессор,
14.03.06 – Фармакология,
клиническая фармакология

Мал.

Малюжинская Наталья Владимировна

«5» марта 2021г.

Заверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н, профессор



Воробьев

Воробьев А.А.