

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М.Сеченова Минздрава России(Сеченовский Университет)**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ**

**им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

кандидат медицинских наук, доцент



Д. В. Бутнару

2021г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Хиштиловой Патимат Багировны на тему «Клинико-генетические предикторы тяжести и исходов бронхолегочной дисплазии у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Актуальность темы

В настоящее время бронхолегочная дисплазия (БЛД) выходит на первое место по частоте и клинической значимости как наиболее распространенная форма хронического заболевания легких (ХЗЛ) у детей. На современном этапе отмечается рост новой формы заболевания с благоприятным исходом по мере взросления ребенка. Однако не исключается формирование хронических поражений легких, таких как облитерирующий бронхиолит (ОБ), хронический бронхит (ХБ) и бронхоэктазы. Известно, что основными предикторами тяжести

БЛД являются гестационный возраст, респираторный дистресс-синдром (РДС), длительность искусственной вентиляции легких, а также сопутствующая патология. В то же время у ряда недоношенных детей, несмотря на идентичные условия выхаживания, режимы вентиляционной поддержки, диагностируют различные варианты тяжести течения и исходов БЛД, что диктует необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов.

В исследованиях последних лет доказано, что возникновение первичной воспалительной реакции легочной ткани у недоношенных детей практически всегда неизбежно. Однако развитие БЛД как хронического варианта легочной деструкции и особенности его течения зависят от целого ряда факторов. При этом одной из ведущих и доказанных позиций является состояние локальных и системных механизмов защиты организма. В то же время изучение патогенетических механизмов невозможно без понимания их генетической основы. Различные варианты генетических полиморфизмов затрагивают практически все звенья реализации БЛД у детей, чем и объясняется вариабельность клинического течения и исходов заболевания при идентичных условиях выхаживания. Согласно данным современных медицинских обзоров, наибольший интерес представляет изучение генов-модификаторов сурфактанта, клеточных протеиназ, иммунного воспаления.

Таким образом, тема диссертации Хиштиловой П. Б. является актуальной как в теоретическом, так и практическом аспектах.

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

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Уточнено патогенетическое влияние матриксной металлопротеиназы 9 (ММР-9) и кальцидиола в сыворотке крови у детей с установленным диагнозом БЛД в возрасте 3-4 лет. Определены показатели желатиназы-В и кальцидиола в зависимости от степени тяжести заболевания, периода заболевания и исходов, что в совокупности с клинической картиной позволяет интерпретировать ее в качестве дополнительного диагностического маркера воспаления.

Впервые получены данные о частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфных локусов генов MMP-9, VDR и SFTPD у детей с БЛД, а также сопоставлены с данными и недоношенных детей без формирования БЛД в Астраханской области.

Впервые изучено влияние аллелей и генотипов полиморфных локусов генов SFTPD, MMP-9, VDR у детей в зависимости от степени тяжести БЛД и определена их роль в формировании исходов заболевания.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные автором в ходе проведенного исследования результаты являются, несомненно, значимыми для педиатрии.

Результаты исследования вносят существенный вклад в изучение патогенетических механизмов БЛД, способствуют формированию индивидуализированного подхода в терапии больных детей, что может улучшить прогноз заболевания и повысить качество 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 С/Т 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, что, несомненно, составляет важное и актуальное направление современной клинической медицины.

Все вышеизложенное подтверждает научную значимость работы для практической медицины. Исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне и представляет собой завершенную научно-квалификационную работу. Результаты диссертации широко обсуждены в печати и научных форумах.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность и обоснованность положений, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнения. Диссертационная работа сделана на достаточном по объему клиническом материале. Проведено обследование 146 детей. Диагностический дизайн включал в себя как стандартизированные методы с учетом клинических рекомендаций по ведению детей с БЛД, так и

дополнительные клинико-биохимические (определение уровня MMP-9 и кальцидиола в сыворотке крови) и молекулярно-генетические (исследование FokI полиморфизмов гена VDR, rs3918242 гена MMP-9 и rs721917 гена SFTPD) методы.

Верификация диагноза проводилась в соответствии с существующими клиническими рекомендациями по ведению детей с БЛД. Выводы логично вытекают из полученных результатов работы и отражают суть проведенных исследований. Практические рекомендации конкретны и оптимальны для использования лечебными педиатрическими учреждениями и также могут быть использованы в медицинских ВУЗах и постдипломном образовании врачей. Современные методы обследования соответствует поставленным задачам.

Объем наблюдений и методы статистической обработки делают выводы логичными и достоверными.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах проведения диссертационной работы. Основная идея и планирование научного блока, включая формулировку рабочей гипотезы, выбор общей концепции и методологии данного исследования осуществлялась совместно с научным руководителем. Организация и проведение исследования, формулировка цели и задач, определение дизайна исследования, обзор современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, накопление клинического материала, статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации выполнялись соискателем лично.

Содержание диссертации

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики групп наблюдения, методов исследования, 3-х глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 64 таблицами и 3 рисунками, 2 клиническими примерами. Библиографический список содержит 199 источника, из них 107 – отечественных и 92 – зарубежных.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ (из них 1 статья – в международной базе Web of Science, 5 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Основные результаты диссертации, практические рекомендации рекомендуется внедрять в практическую работу учреждений здравоохранения, педиатрических, пульмонологических и неонатологических отделений, а также педиатров, пульмонологов и неонатологов поликлинического звена.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе медицинских вузов со студентами и клиническими ординаторами при подготовке специалистов на кафедрах педиатрии и на курсах повышения квалификации факультетов последипломного образования врачей.

Заключение

Диссертационная работа Хиштиловой Патимат Багировны «Клинико-генетические предикторы тяжести и исходов бронхолегочной дисплазии у детей», является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, которое содержит новое решение актуальной научной задачи – улучшения диагностики, а также установления предикторов тяжести течения и исходов бронхолегочной дисплазии у детей, результаты которой имеют существенное значение для современной научной и практической педиатрии.

По своей актуальности, теоретической и практической значимости, глубине анализа, прикладному значению, степени обоснованности, достоверности и новизне научных положений и выводов, личному вкладу автора, количеству и качеству публикаций, диссертация соответствует п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, в редакции, утвержденной постановлением правительства Российской Федерации от 01.10.2018г. №1168 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Хиштилова Патимат Багировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

6