

## ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук Овсянникова Дмитрия Юрьевича на диссертационную работу Басаргиной Елены Юрьевны на тему: «Современные методы клиннико-инструментального обследования в прогнозировании течения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».**

### Актуальность темы диссертации

Диссертация Е.Ю. Басаргиной посвящена актуальной проблеме оптимизации диагностики и определения прогностических факторов тяжести течения бронхолегочной дисплазии (БЛД) на современном этапе. В настоящее время отмечается увеличение заболеваемости БЛД, что связано с окончательным переходом Российской Федерации на новые критерии учета живорождения, рекомендованные ВОЗ, а также со снижением показателей летальности в группе новорожденных с экстремально и очень низкой массой тела на фоне внедрения высокотехнологичных методов перинатальной медицины и неонатальной реанимации. Большие материальные затраты на выхаживание детей с БЛД, хронический характер течения данного заболевания и случаи инвалидизации вследствие БЛД требуют комплексного подхода к диагностике в целях выработки адекватной тактики ведения этих пациентов.

Пристальное внимание в работе уделено высокотехнологичным методам обследования пациентов с БЛД – флоуметрии спокойного дыхания (ФСД) и мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости (МСКТ ОГП). Неоценимым преимуществом ФСД является тот факт, что метод относится к неинвазивным и позволяет проводить исследования в состоянии естественного сна, без медикаментозной седации, что исключает искажение функциональных показателей. Метод позволяет у детей уже первого года жизни проводить мониторинг параметров ФВД, сформировать группы риска по развитию рецидивирующей и хронической респираторной патологии в исходе БЛД (рецидивирующий обструктивный бронхит, облитерирующий бронхиолит, бронхиальная астма), обеспечить дифференцированный подход к выбору терапии респираторных нарушений и контроль ее эффективности.

«Золотым стандартом» в рентгенологическом обследовании пациентов с БЛД является МСКТ ОГП высокого разрешения, поскольку этот метод

позволяет хорошо визуализировать структурные изменения легочной ткани, не определяемые на обзорной рентгенограмме грудной клетки, а также способствует уточнению характера и объема поражения легочной ткани.

Объективизация результатов обследования пациентов с БЛД с помощью современных методов позволит оценить тяжесть течения заболевания и выявить прогностически значимые показатели у данной категории больных.

Таким образом, перспективным направлением современных научных исследований является изучение возможностей современной инструментальной диагностики у пациентов с БЛД с дальнейшей интерпретацией полученных данных при оценке течения заболевания. С этих позиций диссертационное исследование Е.Ю. Басаргиной, посвященное изучению современных методов клинко-инструментального обследования в прогнозировании течения БЛД у недоношенных детей, является актуальным и практически значимым, направленным на решение проблемы диагностики и улучшения тактики ведения у данной категории больных.

#### **Полученные результаты, их научная новизна и достоверность**

Басаргиной Е.Ю. проведена оценка динамики клинко-функционального состояния респираторной системы с помощью современного информативного метода регистрации функции внешнего дыхания - ФСД. Детям из основной группы (113 детей) было выполнено 156 ФСД-исследований, в группе сравнения (41 ребенок) – 44 исследования. Впервые проведенная сравнительная оценка показателей ФСД у недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД, определила достоверное снижение временных показателей ФСД ( $t_{PTEF\%tE}$  - относительное время пикового потока на выдохе и  $t_{PTEF\%tE}$  относительное время пикового потока на выдохе) в первом полугодии жизни у детей с БЛД с сохранением той же тенденции во втором полугодии жизни.

Впервые при оценке ФСД у недоношенных детей с БЛД в возрасте до 2 лет был установлен диагностический маркер бронхообструктивных изменений ( $t_{PTEF\%tE}$  - относительное время пикового потока на выдохе), регистрируемых вне обострения заболевания у недоношенных детей с БЛД. Стойкое снижение этого параметра у детей с БЛД в течение первых двух лет жизни, даже вне периода обострения заболевания, может отражать наличие персистирующего бронхообструктивного синдрома, являющегося определяющим клинко-функциональным симптомом данного заболевания.

Впервые проведена оценка динамики рентгенологических изменений бронхов и легких у 176 недоношенных детей с БЛД при катamnестическом

наблюдении в зависимости от возраста ребенка, формы и тяжести течения заболевания, с учетом заместительной терапии сурфактантом при рождении. Доказано снижение интенсивности фиброзирование легочной ткани у детей с новой формой заболевания на фоне заместительной сурфактантной терапии к 2 годам на основании балльной оценки степени тяжести БЛД по данным МСКТ ОГП (достоверное снижение средней суммы баллов МСКТ ОГП) на фоне стабилизации клинического состояния, что согласуется с регрессивным характером течения заболевания и может рассматриваться как прогностически благоприятный фактор.

Впервые выявлена взаимосвязь функциональных и структурных изменений респираторной системы на основании статистически значимых корреляций суммарной балльной оценки МСКТ ОГП и таких показателей ФСД, как  $t_{PTEF\%tE}$  (относительное время пикового потока на выдохе) и  $t_{PTEF}$  (абсолютное время между началом выдоха и точкой пикового потока на выдохе).

Достоверность исследования определяется достаточным объемом первичного материала, методологической обоснованностью использованных методик исследования. В работе использованы современные инструментальные методы исследования, полностью адекватные поставленным в работе задачам, что позволило на качественно новом уровне продолжить изучение проблемы оптимизации диагностики и определения прогностических факторов тяжести течения БЛД на современном этапе. Достоверность полученных автором результатов исследований подтверждена проведенной статистической обработкой.

#### **Практическая значимость полученных результатов**

В работе Е.Ю. Басаргиной получены результаты, подтверждающие эффективность современной этиопатогенетической профилактики формирования БЛД (терапия препаратами экзогенного сурфактанта в раннем постнатальном периоде), что выражается в снижении интенсивности фиброзирование легочной ткани, отражающейся в более выраженном уменьшении суммы баллов МСКТ ОГП у детей с БЛД на протяжении первых двух лет жизни. Широкое внедрение ФСД в практику отделений патологии новорожденных и пульмонологических стационаров, отделений функциональной диагностики, амбулаторно-поликлинических подразделений может позволить объективизировать оценку функции внешнего дыхания у детей с БЛД раннего возраста, не способных к сотрудничеству с исследователем. На основании полученных данных показано, что метод ФСД

может использоваться для диагностики бронхообструктивного синдрома и оценки эффективности его лечения у детей с БЛД, а параметр  $tPTEF\%tE \leq 20\%$  может рассматриваться как диагностический маркер нарушения бронхиальной проходимости у данного контингента больных вне обострения заболевания, вне зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении на протяжении первых двух лет жизни ребенка. Результаты работы могут быть использованы в практическом здравоохранении для проведения мероприятий по индивидуальной профилактике бронхообструктивных нарушений у недоношенных детей с БЛД, с целью уменьшения тяжести течения заболевания и, в конечном итоге, снижения частоты инвалидизации данного контингента больных.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация Е.Ю. Басаргиной написана по традиционному плану, изложена на 137 страницах, содержит обзор литературы, описания объема и методов исследования, две главы собственных исследований, заключение, а также выводы, практические рекомендации и указатель литературы, включающий 158 источников - 72 отечественных и 86 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 20 рисунками и 28 таблицами.

В ходе выполнения диссертационной работы автором было обследовано 263 недоношенных ребенка, из них 222 – ребенка, сформировавших БЛД и 41 ребенок, не сформировавший БЛД.

Введение содержит информацию об актуальности исследования и четко сформулированную цель работы с логично вытекающими задачами.

В обзоре литературе освещены современные аспекты проблемы БЛД, в том числе методы диагностики. Детально описана интерпретация рентгенологических и функциональных находок у больных с данным заболеванием.

В главе «Материалы и методы исследования» дано описание групп пациентов, включенных в исследование, детально изложена методология работы.

В главах 3-4 отражены результаты собственных исследований. В 3 главе показана динамика основных параметров ФСД, свидетельствующая о том, что респираторные функциональные нарушения у недоношенных детей с БЛД зависят от возраста пациента, постепенно нивелируясь по мере созревания легочных структур и стихания клинических проявлений заболевания на первом году жизни. Регрессивное течение БЛД определяет не только стабилизацию общего состояния ребенка, но и существенное

улучшение функциональных возможностей его респираторной системы, начиная со второго полугодия жизни. Диссертантом было установлено, что такие абсолютные показатели, как  $tPTEF$ ,  $TV$  (объем дыхания) имеют сильную и среднюю прямую, а  $RR$  (частота дыхания) отрицательную обратную корреляцию с массой тела и гестационным возрастом при рождении ( $p < 0,05$ ). У более крупных и более зрелых детей, соответственно, эти показатели выше, и чем старше ребенок, тем они больше приближаются к показателям здоровых доношенных детей. Показатель ФСД  $tPTEF\%tE$  является наиболее информативным при оценке бронхообструктивного синдрома у недоношенных детей с БЛД. В первые 2 года жизни, при функциональном обследовании вне обострения заболевания, он колеблется в диапазоне 18,45–19,89 %, в то время как, по данным литературы, этот показатель у доношенных детей без БЛД соответствует 26–29 %. Несмотря на возрастную прибавку по объемным и временным показателям ФСД, на фоне роста и развития бронхолегочной системы и всего организма в целом, параметры механики дыхания имеют устойчивый характер и снижение  $tPTEF\%tE$  сохраняется и по мере роста ребенка.

В 4 главе диссертации Е.Ю. Басаргиной подробно изложены результаты, полученные при проведении МСКТ ОГП 176 недоношенных детей сформировавших БЛД, которые говорят о достоверном уменьшении среднего значения суммы баллов по шкале оценки заболевания при проведении данного метода исследования у пациентов с БЛД по мере их взросления. Рентгенографические признаки, отражающие стойкие нарушения структуры легких у детей с БЛД (пневмосклероз, буллы, перибронхиальные изменения), сохраняются у ребенка дольше, чем клиническая симптоматика заболевания. Совокупность клинических и рентгенологических проявлений заболевания при оценке в динамике позволяет говорить о возможности патоморфоза бронхолегочного процесса при БЛД в сторону более легких вариантов течения по мере роста ребенка. Дети с новой формой БЛД, получавшие препараты экзогенного сурфактанта, к двум годам жизни демонстрируют тенденцию к снижению суммы баллов по шкале МСКТ ОГП и, соответственно, имеют более легкие варианты течения заболевания. Между такими показателями ФСД, как  $tPTEF$  и  $tPTEF\%tE$  и суммой баллов МСКТ ОГП была найдена средняя обратная зависимость, что свидетельствует о том, что у детей, имеющих выраженные нарушения бронхиальной проходимости, отраженные в снижении  $tPTEF$  и  $tPTEF\%tE$ , отмечаются более выраженные структурные изменения, проявляющиеся в увеличении суммы МСКТ – баллов по отечественной оценочной шкале.

В главе «Обсуждение результатов исследования» проведен тщательный анализ полученных данных. Следует отметить высокий аналитический уровень дискуссии, приводимый автором в данной главе, критический подход к результатам исследования, ориентацию обсуждения на перспективу дальнейших исследований.

Практические рекомендации сформулированы четко, выводы корректны и вытекают из полученных результатов. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

### **Степень обоснованности выводов и рекомендаций**

Неоспоримым достоинством диссертации Е.Ю. Басаргиной является логическая последовательность изложения материала и внутреннее единство структуры диссертации. Выбранные методы исследования адекватны и современны, что позволило соискателю реализовать поставленные задачи. Выводы и практические рекомендации обоснованы. Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, достоверность результатов исследования, научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений.

По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 2 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Публикации полно представляют материалы диссертационного исследования. Необходимо отметить, что основные положения диссертационного исследования были доложены и обсуждены на отечественных и международных научно-практических конференциях и конгрессах.

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет.

В процессе изучения диссертационной работы у меня в рамках дискуссии возник следующий вопрос к диссертанту: как Вам видятся перспективы применения и показания для назначения МСКТ ОГК у детей с БЛД с учетом лучевой нагрузки данного метода исследования?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Басаргиной Елены Юрьевны «Современные методы клинико-инструментального обследования в прогнозировании течения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей», выполненная под руководством доктора медицинских наук Давыдовой Ирины Владимировны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной

задачи - оптимизации диагностики и прогнозирования тяжести течения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с использованием современных инструментальных методов исследования. По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работе и публикациях по теме диссертации, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор Е.Ю. Басаргина заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Официальный оппонент:  
Доктор медицинских наук,  
заведующий кафедрой педиатрии  
ФГАОУ ВО «Российский университет  
дружбы народов»

Д.Ю. Овсянников

Адрес:  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.  
Телефон: +7(499) 236-11-52  
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

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

Ученый секретарь Ученого совета  
Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН



Т.В. Максимова

«да» августа 2016 г

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Дегтяревой Марины Васильевны на диссертационную работу Басаргиной Елены Юрьевны на тему: «Современные методы клинко-инструментального обследования в прогнозировании течения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».**

### **Актуальность избранной темы**

Диссертационная работа Басаргиной Е.Ю. посвящена крайне актуальной теме. Использование современных высокотехнологичных методов диагностики позволяет выработать объективные критерии для прогнозирования течения бронхолегочной дисплазии (БЛД). Как известно, бронхолегочная дисплазия является самой частой инвалидизирующей патологией дыхательной системы у недоношенных детей, особенно детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. Особое внимание в диссертации Е.Ю. Басаргиной уделено неинвазивным высокотехнологичным методам обследования пациентов с БЛД – флоуметрии спокойного дыхания (ФСД) и мультислайсовой компьютерной томографии органов грудной полости (МСКТ ОГП).

Оценка функциональных параметров дыхательной системы в грудном возрасте имеет важное прогностическое значение. ФСД – достоверное неинвазивное исследование - может быть скрининговым методом оценки функции внешнего дыхания у детей раннего возраста. Отсутствие контакта и сотрудничества маленького ребенка с исследователем ранее являлось значительным препятствием для проведения функциональных тестов. Медикаментозная седация в подобных ситуациях не рекомендована в связи с ее влиянием на дыхательный центр, а также на тонус гладкой мускулатуры респираторного тракта, что искажает результаты исследования.

Новые возможности в изучении функционального состояния дыхательной системы у детей раннего возраста появились с момента внедрения в педиатрическую практику метода флоуметрии спокойного



дыхания (tidal breathing). На современном этапе подход к оценке степени тяжести БЛД, не учитывающий рентгенографические изменения, является неполным и требует соответствующей корректировки. В обследовании пациентов с БЛД мультислайсовая компьютерная томография органов грудной полости с высоким разрешением является «Золотым стандартом». Этот метод позволяет хорошо визуализировать структурные изменения легочной ткани, не обнаруживаемые на рентгенограмме, а также определять характер и объем поражения дыхательных путей. Балльная рентгенологическая оценка степени тяжести БЛД, включающая изменения, выявляемые на обзорных рентгенограммах грудной клетки, находит широкое применение на всех этапах медицинской помощи.

Объективизация результатов обследования пациентов с БЛД с помощью современных методов позволит оценить тяжесть течения заболевания и выявить прогностически значимые показатели у данной категории больных.

Таким образом, перспективным направлением современных научных исследований является изучение возможностей современной инструментальной диагностики у пациентов с БЛД с дальнейшей интерпретацией полученных данных при оценке течения заболевания.

С этих позиций диссертационное исследование Басаргиной Елены Юрьевны, посвященное изучению современных методов клинко-инструментального обследования в прогнозировании течения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, является актуальным и практически значимым, направленным на решение проблемы диагностики и улучшения тактики ведения данной категории больных.

#### **Достоверность и научная новизна полученных результатов**

Результаты диссертационной работы Басаргиной Е.Ю. характеризуются научной новизной. Автором проведена оценка динамики клинко-функционального состояния респираторной системы с помощью современного информативного метода регистрации функции внешнего дыхания - флоуметрии спокойного дыхания. При оценке ФВД у недоношенных детей с БЛД установлен диагностический маркер бронхообструктивных изменений, являющийся определяющим клинко-функциональным симптомом данной патологии. На основании балльной оценки степени тяжести БЛД по данным МСКТ ОГП представлены аргументы в пользу применения заместительной терапии сурфактантом

(ЗТС). На основании полученных данных выявлена взаимосвязь функциональных и структурных изменений дыхательной системы.

Достоверность полученных результатов обеспечивается адекватным методологическим качеством исследования, достаточным количеством наблюдений. В исследовании участвовали 263 недоношенных ребенка, в возрасте от 1 месяца до 2 лет. Современные инструментальные методы исследования, использованные в работе, адекватны поставленным в работе задачам, что позволило на качественно новом уровне продолжить изучение проблемы оптимизации диагностики и определения прогностических факторов тяжести БЛД на современном этапе. Проведена статистическая обработка данных в программе SPSS 16 (SPSS Inc., США), методы статистического анализа соответствуют характеру изучаемых признаков и их распределению.

### **Практическая значимость**

Автором диссертации доказана эффективность ЗТС в раннем постнатальном периоде, отражающаяся в более выраженном уменьшении суммы баллов МСКТ ОГП у детей с БЛД на протяжении первых двух лет жизни. Автором предложено и проведено внедрение ФСД в практику стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений, что может позволить объективизировать оценку функции внешнего дыхания у детей с БЛД раннего возраста, не способных к быстрому установлению доверительного контакта и к сотрудничеству с исследователем. Данная методика может использоваться для диагностики бронхообструктивного синдрома и оценки эффективности его лечения у детей с БЛД. Результаты работы Е.Ю. Басаргиной могут быть использованы в практическом здравоохранении для проведения мероприятий по индивидуальной профилактике бронхообструктивных нарушений у недоношенных детей с БЛД с целью уменьшения тяжести течения заболевания и, в конечном итоге, снижения частоты инвалидизации данного контингента больных.

### **Оценка структуры и содержания работы**

Работа выполнена по общепринятому плану, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, двух

глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 158 источников, из которых 72 публикации отечественных и 86 - зарубежных авторов. Работа иллюстрирована рисунками и таблицами, представлены 2 клинических примера, которые, несомненно, конкретизируют и украшают работу.

В 1 главе, посвященной обзору литературы, представлены современные данные, освещающие проблемы диагностики БЛД. Изложены как исторические сведения, так и новейшие данные о достижениях в области инструментальной диагностики. Выделены основные значимые проблемы сегодняшнего дня. Автор хорошо владеет данными отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме.

Во 2 главе автором представлены объем и методы исследования. Описан дизайн исследования, охарактеризована группа наблюдаемых детей, детально изложена методология работы. Дана полная клиническая характеристика наблюдаемых детей.

В 3 главе диссертации приведены результаты одной из используемых диссертантом неинвазивных и современных высокотехнологичных методик исследования функционального состояния респираторной системы недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД, – ФСД. Отражена возрастная динамика функциональных параметров у недоношенных детей с БЛД. Проведен сравнительный анализ показателей флоуметрии спокойного дыхания у недоношенных детей с новой и классической формами заболевания, у детей сформировавших и не сформировавших БЛД. Проанализировав динамику показателей ФСД, автор определил наиболее информативный параметр оценки бронхообструктивного синдрома у недоношенных детей с БЛД.

В 4 главе диссертации подробно изложены результаты, полученные при проведении второго современного метода диагностики – мультислайдовой компьютерной томографии органов грудной полости недоношенных детей сформировавших БЛД. Описана возрастная динамика рентгенологических изменений бронхолегочной системы при катамнестическом наблюдении детей с БЛД с помощью шкалы балльной оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии по данным МСКТ ОГП в зависимости от возраста ребенка, формы и тяжести течения заболевания, с учетом заместительной терапии сурфактантом при рождении. Отражена взаимосвязь функциональных и структурных изменений респираторной системы на основании статистически значимых корреляций суммарной балльной оценки МСКТ ОГП и таких показателей

флоуметрии спокойного дыхания, как  $t_{PTEF\%tE}$  (относительное время пикового потока на выдохе) и  $t_{PTEF}$  (абсолютное время между началом выдоха и точкой пикового потока на выдохе).

Результаты проведенных исследований имеют важное научно-практическое значение для педиатрии.

### **Степень обоснованности выводов и рекомендаций**

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенного исследования. Для достижения цели автором поставлены и последовательно решены конкретные, ясно сформулированные задачи. Использованные автором методы сбора и обработки данных соответствуют поставленным задачам. Все вышесказанное позволяет считать выводы и рекомендации обоснованными.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на нескольких конференциях и конгрессах, в том числе международных. По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 2 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний к содержанию работы нет.

В процессе изучения диссертационной работы у меня вопросов не возникло.

### **Заключение**

Диссертация Елены Юрьевны Басаргиной «Современные методы клинко-инструментального обследования в прогнозировании течения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи - оптимизации диагностики и прогнозирования тяжести течения различных вариантов бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, что имеет существенное значение для педиатрии.

Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.13 г. №842 (с изменениями от 21.04.2016 г.), предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Басаргина Елена Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Официальный оппонент,  
Доктор медицинских наук, профессор  
Заведующая кафедрой неонатологии факультета  
дополнительного профессионального образования  
ФГБОУ ВО « Российский национальный  
исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

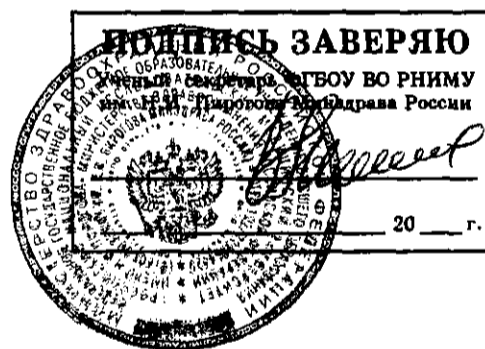
М.В. Дегтярева

Адрес: 117997, г. Москва ул. Островитянова, 1

Тел.: 8(495) 434-03-29

E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)

Подпись д.м.н. М.В. Дегтяревой заверяю.



«25» августа 2016 г.