

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента Дмитрия Юрьевича Овсянникова, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации на диссертационную работу Брыксиной Евгении Юрьевны «Клинико-патогенетическое значение микроаспирации желудочного содержимого в развитии и течении бронхолегочной дисплазии», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.**

### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационное исследование Е.Ю. Брыксиной посвящено актуальной проблеме неонатологии и педиатрии – повышению эффективности профилактики и лечения бронхолегочной дисплазии. Несмотря на большое число публикаций, посвященных коморбидной патологии у детей с бронхолегочной дисплазией, в настоящее время продолжает оставаться малоизученным характер влияния сочетанных функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся микроаспирацией желудочного содержимого, на частоту развития, особенности течения и исходов бронхолегочной дисплазии.

Недостаточность данных о клинико-патогенетическом значении микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных, а также о ее влиянии на развитие и течение бронхолегочной патологии, очевидно, связаны с наличием объективных трудностей диагностики, заключающихся в отсутствии стандартизированных методик верификации микроаспирации

желудочного содержимого. Кроме того, у недоношенных новорожденных невозможно применить общепринятые методы диагностики патологической гастроэзофагеальной регургитации, позволяющие установить риск последующей микроаспирации, в силу тяжести состояния и особенностей гестационного возраста. Учитывая характер патологического действия кислого желудочного содержимого на легкие, закономерной представляется важная роль повторяющихся эпизодов микроаспирации желудочного содержимого в развитии и пролонгации воспалительного процесса в легких у детей с бронхолегочной дисплазией. Микроаспирация также может быть одной из причин относительной рефрактерности к проводимой респираторной и антибактериальной терапии у детей с бронхолегочной дисплазией. Все перечисленное определяет актуальность проведенного автором исследования.

### **Общая характеристика работы**

Структура диссертации Е.Ю. Брыксиной соответствует поставленным задачам и их решению. Работа написана в классическом стиле, читается с большим интересом. Следует отметить качество, систематизацию, высокую наглядность и информативность приведенных 141 таблиц и 49 рисунков, иллюстрирующих диссертацию. Библиографический указатель содержит 423 источника, из которых 221 на русском и 202 на иностранных языках.

Введение содержит все необходимые разделы. В соответствии с требованиями ВАК обоснована актуальность исследования, четко сформулированы цель и соответствующие ей задачи, положения, выносимые на защиту, убедительно раскрыта научная новизна и практическая значимость работы, объективно отражена актуальность представленной работы.

I глава, включающая обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, содержит современные представления о бронхолегочной

дисплазии и функциональной активности желудочно-кишечного тракта новорожденных. В ней также подробно приведены сведения о морфологических и функциональных особенностях бронхолегочной системы у доношенных и недоношенных новорожденных и их связь с патологией; охарактеризованы особенности респираторной патологии недоношенных детей. Особое внимание уделено патогенетическим аспектам развития микроаспирации желудочного содержимого и ее связи с респираторной патологией. Диагностическая и лечебная тактика у детей с бронхолегочной дисплазией как и другие вопросы описана с учетом современных данных литературы и рекомендаций.

Во II главе подробно отражены этапы настоящего диссертационного исследования и представлены используемые клинические, лабораторно-инструментальные, статистические методики, включая верификацию микроаспирации желудочного содержимого посредством выделения пепсина в трахеобронхиальном аспирате запатентованным методом гельфильтрации на сефадексах с определением его активности по величине экстинкции. В исследование было включено 373 ребенка в возрасте от 1 дня до 4 месяцев жизни, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде. Работа проводилась согласно разрешению локального Этического комитета. Принципы проведения исследования соответствуют критериям доказательной медицины.

В III главе представлена подробная демографическая, клиничко-анамнестическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от степени микроаспирации желудочного содержимого, включая степень активности пепсина в трахеобронхиальном аспирате, неврологическую характеристику больных. Отдельно описан характер питания.

IV глава посвящена описанию особенностей течения и исходов бронхолегочной дисплазии у детей с различной степенью микроаспирации желудочного содержимого. Выделены три группы больных бронхолегочной

дисплазией - с легкой, средней и тяжелой степенью микроаспирации желудочного содержимого – и проведен их сравнительный анализ между собой и с пациентами без микроаспирации. На основании проведенного анализа выделены прогностические критерии развития бронхолегочной дисплазии различной степени тяжести.

V глава называется «Комплексная терапия бронхолегочной дисплазии у детей с микроаспирацией желудочного содержимого». В ней приведен алгоритм проведения антирефлюксной терапии в зависимости от прогностических критериев развития бронхолегочной дисплазии. Таким образом, полученные результаты находят свое практическое отражение в терапии больных. Отдельно проанализировано влияние терапии метилксантинами на выраженность микроаспирации желудочного содержимого.

В заключении диссертации Е.Ю. Брыксина проводит сравнительную оценку результатов, полученных в собственном исследовании, в сравнении с литературными данными. Далее представлены выводы и практические рекомендации.

### **Научная и практическая значимость работы**

Автором выявлено, что бронхолегочная дисплазия, развившаяся на фоне микроаспирации желудочного содержимого, характеризуется выраженным фиброзом легких с преобладанием среднетяжелого течения (60%) и наличием случаев тяжелого течения (12,2%), в отличие от бронхолегочной дисплазии без микроаспирации, где 72,4% пациентов имели легкое течение и только 27,6% пациентов – среднетяжелое течение, случаев тяжелого течения не было.

Согласно результатам проведенного катамнестического наблюдения установлено, что бронхолегочная дисплазия, развившаяся на фоне микроаспирации, имела менее благоприятные исходы к концу 3 года жизни,

представленные бронхиальной астмой, повторными эпизодами обструктивного бронхита, хроническим бронхитом, локальным пневмофиброзом в 27,8%, 31,3%, 13,9%, 48,7% случаев соответственно, клиническое выздоровление отмечено у 0,9%, тогда как у основного количества детей (55,2%), страдающих бронхолегочной дисплазией без микроаспирации, к концу 3 года жизни отмечено клиническое выздоровление.

Проведенный автором факторный анализ позволил выделить прогностические критерии развития бронхолегочной дисплазии различной тяжести течения, включающие активность пепсина в трахеобронхиальном аспирате, динамику ее изменения, тяжесть коморбидной неврологической патологии, длительность искусственной вентиляции легких и последующей кислородотерапии, характер выделенной микрофлоры.

В исследовании установлено, что терапия эуфиллином сопровождается микроаспирацией желудочного содержимого в 63,4% случаев, тогда как кофеином – в 36,6% случаев.

Результатами исследования доказано, что включение в состав комплексной терапии антирефлюксной позиционной и диетологической коррекции гастроэзофагеального рефлюкса положительно сказывается на течении и исходах бронхолегочной дисплазии.

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

В диссертационном исследовании Е.Ю. Брыксиной проведено комплексное клинико-лабораторное, инструментальное, функциональное, ультразвуковое обследование новорожденных детей, включающее верификацию микроаспирации желудочного содержимого. Автором использованы современные диагностические методики, соответствующие поставленным целям и задачам. Проведена тщательная статистическая

обработка полученных результатов с использованием современных методов и их глубокий анализ. Все это позволяет считать научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованными и достоверными.

Выводы и практические рекомендации диссертации закономерно вытекают из основных научных положений защищаемых автором, сформулированы кратко, имеют несомненное научное и практическое значение. Представленные выводы полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Практические рекомендации обоснованы данными собственных исследований.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечена представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации.

Новизна исследования не вызывает сомнений. Автором впервые установлена частота встречаемости микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких. Впервые показано, что факт наличия повторяющихся эпизодов микроаспирации желудочного содержимого увеличивает риск развития бронхолегочной дисплазии. Установлено, что частота встречаемости данного заболевания у детей с микроаспирацией желудочного содержимого в неонатальном периоде статистически значимо превышает аналогичный показатель у детей без микроаспирации (41,7% и 29,9% соответственно).

Впервые определены особенности течения и исходов бронхолегочной дисплазии в зависимости от выраженности микроаспирации желудочного содержимого.

К числу безусловных достоинств работы следует отнести комплексный подход к исследованию с детальной оценкой характера коморбидных функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и особенностей неврологической патологии с проведением статистического анализа особенностей взаимосвязи между ними.

Впервые проанализирована степень влияния терапии метилксантинами: эуфиллином и кофеином (кофеин-бензоат натрия) на частоту и выраженность микроаспирации желудочного содержимого. На основании полученных данных обоснован комплексный подход к обследованию и лечению новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких с применением антирефлюксной позиционной и диетологической коррекции микроаспирации.

Основные положения диссертации доложены или представлены на конференциях и конгрессах регионального, всероссийского и международного уровня. По теме диссертации опубликовано 43 печатных работы в региональных, центральных и международных изданиях, в том числе 23 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Результаты исследования внедрены в диагностическую и лечебную тактику отделения детской реанимации и интенсивной терапии, отделения патологии недоношенных №4 БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», отделений неонатального профиля ГБУ РО «Перинатальный центр», анестезиолого-реанимационном отделении МУЗ Детская городская больница г. Таганрога. Материалы диссертации включены в учебный процесс для аспирантов и ординаторов кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко».

Имеется патент на изобретение №2480753 (заявлено 2.04.2012, опубликовано 27.04.2013, Бюллетень №12 (RU)) «Способ прогнозирования



тяжести течения бронхолегочной патологии на фоне гастроэзофагеального рефлюкса у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких».

Автореферат соответствует содержанию диссертации и отражает суть проведенного исследования.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату не имеется. Однако в процессе анализа диссертационной работы у меня возник ряд вопросов.

Продолжается ли исследование микроаспирации желудочного содержимого в отделении/ях реанимации новорожденных предложенным методом и реализуется ли описанный в исследовании подход оптимального вскармливания недоношенных детей и их терапии для профилактики бронхолегочной дисплазии?

Продолжается ли катамнестическое наблюдение за детьми с бронхолегочной дисплазией?

Другими словами, как видится диссертанту перспектива практической реализации и внедрения полученных в исследовании результатов?

### **Заключение**

Диссертационная работа Брыксиной Евгении Юрьевны «Клинико-патогенетическое значение микроаспирации желудочного содержимого в развитии и течении бронхолегочной дисплазии» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной и актуальной проблемы педиатрии - определение клинико-патогенетического значения микроаспирации желудочного содержимого в развитии и течении бронхолегочной дисплазии с разработкой методов целенаправленного лечения коморбидной патологии.

По важности поставленных и решенных задач, научной новизне, теоретической и практической значимости оппонируемая диссертация в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к докторским



диссертациям и изложенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней от 24 сентября 2013 г. № 842, а его автор Брыксина Е.Ю. заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент:  
Доктор медицинских наук,  
заведующий кафедрой педиатрии  
Федерального государственного  
автономного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Российский университет дружбы народов»  
Министерства образования и  
науки Российской Федерации  
117198 г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6  
Сайт: [www.rudn.ru](http://www.rudn.ru)  
Тел.: +7 (495) 434-53-00  
e-mail: [mdovsyannikov@yahoo.com](mailto:mdovsyannikov@yahoo.com)



Овсянников Д.Ю.

« 01 » *декабря*

2015 года

Подпись зав. кафедрой педиатрии РУДН, д.м.н. Овсянникова Д. Ю. заверяю

Ученый секретарь Ученого совета  
Медицинского института РУДН  
доктор медицинских наук, профессор



Ходорович Н.А.