

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Давыдовой Ирины Владимировны на диссертационную работу Жданович Елены Анатольевны на тему «Возрастная эволюция биомаркеров легочного повреждения и респираторного сопротивления у детей с бронхолегочной дисплазией» по специальности 14.01.08, представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Актуальность избранной темы диссертации. Последние десятилетия ознаменовались нарастанием числа хронических заболеваний бронхолегочной системы в детском возрасте, зачастую имеющих перинатальные истоки. Совершенствование реанимационной помощи, применение современной респираторной поддержки глубоко недоношенным детям, сопровождающееся снижением летальности, а также оптимизация диагностики приводят к увеличению частоты встречаемости бронхолегочной дисплазии (БЛД) во всем мире. В тяжелых случаях на фоне задержки развития дыхательной системы данное хроническое заболевание легких может быть причиной инвалидизации больных с высокой летальностью на первом году жизни. Социальные аспекты проблемы оказания помощи пациентам с БЛД связаны с высокой стоимостью их лечения и реабилитации в связи с наличием у них многочисленных сопутствующих заболеваний и осложнений, а также с необходимостью повторных госпитализаций.

На сегодняшний день доказано, что БЛД - как мультифакториальное заболевание - имеет в своей основе генетическую предрасположенность. Это диктует необходимость дальнейшего изучения факторов риска формирования БЛД и особенностей функции внешнего дыхания, в том числе генетически детерминированных.

Следует отметить трудности в оценке параметров внешнего дыхания у детей с БЛД, связаны, прежде всего, с ранним возрастом пациентов, определяющим отсутствие контакта с исследователем, и с тяжестью их состояния. Данная ситуация диктует необходимость научного обоснования информативного скринингового метода для оценки функции внешнего дыхания и выявления гиперреактивности бронхов у детей с БЛД, позволяющего корректировать ингаляционную терапию у данной категории больных.

С учетом вышеизложенного, актуальность диссертационной работы Жданович Е.А. несомненна, а поставленные автором цель и задачи исследования значимы для педиатрической науки и практики.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Работа выполнена на высоком методическом уровне. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Жданович Е.А., обусловлена адекватным дизайном исследования, применением современных диагностических методов, в том числе определением респираторного сопротивления методом Rint с изучением показателя Rint Post, достаточным объемом исследований и адекватной статистической обработкой полученных данных. В соответствии с целью и задачами исследования в диссертационную работу включены результаты обследования недоношенных детей с БЛД до 21 месяца жизни (n=40), а также двух групп сравнения - доношенные дети без БЛД в возрасте 8-24 месяцев (n=20) для сопоставления показателей респираторного сопротивления и биомаркеров воспаления с ремоделированием легочной ткани, а также здоровые дети 3-9 лет (n=59) для изучения двух полиморфизмов гена β 2-адренорецептора. По результатам исследований определена взаимосвязь между клиническими особенностями течения БЛД, респираторным сопротивлением, реакцией на введение бронхолитика и наличием полиморфизмов указанного гена.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность результатов исследования определяется современными клиническими и лабораторными методами, включающими, кроме традиционных показателей, иммуноферментный анализ, ПЦР-диагностику и определение респираторного сопротивления методом Rint с изучением показателя Rint Post. Все материалы, включенные в исследование, подвергнуты тщательному анализу с использованием современных методов математической обработки и математической статистики, а выводы соответствуют основным задачам работы. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием рекомендуемых в медицинских исследованиях методов параметрической и непараметрической статистики с учетом характера распределения признаков. Для межгруппового сравнения применены U тест Манна-Уитни, хи-квадрат (χ^2) тест и критерий Мак-Немара, корреляционный анализ проведен по критерию Спирмена, что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы, соответствующие основным задачам работы.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научная новизна работы заключается в первую очередь в том, что впервые соискателем у недоношенных детей с БЛД в сопоставлении с группой здоровых детей изучена частота встречаемости полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Gly в гене ADRB2 β 2-адренорецептора и статистически достоверно доказан вклад генетической составляющей в развитие обострений при БЛД. Не менее значимым является определение диагностической информативности показателей респираторного сопротивления у недоношенных детей с БЛД в разные возрастные периоды.

Автором получены новые данные о патоморфозе легочной ткани при БЛД путем изучения звеньев воспалительного ответа и пневмофиброза у недоношенных и условно здоровых доношенных детей в разные возрастные периоды.

Практическая ценность диссертационной работы и полученных результатов несомненна. Рекомендуемый автором метод скрининговой оценки функции внешнего дыхания в раннем детском возрасте у недоношенных детей с БЛД может найти широкое применение в практическом здравоохранении.

Основные положения диссертации, научные выводы и практические рекомендации работы внедрены в работу отделения пульмонологии Краевой детской клинической больницы г. Перми и отделения недоношенных ГБУЗ ПК «ДКБ №13» г. Перми, включены в программы лекций и практических занятий для студентов, клинических ординаторов и курсантов кафедры факультетской педиатрии ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати. Основные результаты диссертации полностью отражены в научной печати: опубликовано 9 статей, из них 5 в периодических изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций данных, отражающих содержание кандидатских и докторских диссертаций, среди них 2 публикации в изданиях, индексируемых в базе Scopus.

Результаты работы были доложены и обсуждены на XIV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2015, 2016), Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии в Приволжском Федеральном округе» (Казань, 2016), Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей и подростков» (Ярославль, 2015), постерной сессии международного конгресса Европейского

Респираторного Общества (Амстердам, 2015), научно-практической конференции «Избранные вопросы педиатрии» (Пермь, 2015).

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению. Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 106 страницах, содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, изложение материалов и методов исследования, результаты собственных исследований (3 главы), обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический указатель содержит 48 отечественных и 88 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 22 рисунками, 15 таблицами, 2 клиническими примерами, 1 приложением.

Во введении обосновывается актуальность выбранной темы, раскрыта степень разработанности проблемы, подтверждающая необходимость продолжения изучения различных аспектов формирования БЛД, в первую очередь у недоношенных детей, в том числе генетическую предрасположенность к нарушениям функции внешнего дыхания у данной категории больных. Четко сформулированы цель и задачи исследования. Не вызывает сомнений представленная научная новизна и практическая значимость работы.

В обзоре литературы подробно описаны современные данные отечественных и зарубежных авторов о распространенности и факторах риска формирования БЛД, особенностях ее патогенеза и роли генетической предрасположенности к гиперреактивности бронхов. В заключении по обзору литературы подчеркивается, что до сих пор многофакторная природа БЛД не изучена в достаточной степени, в том числе это касается особенностей функции внешнего дыхания и патогенеза повреждения легочной ткани у данного контингента больных.

В главе, характеризующей пациентов и методы исследования, приводятся общая характеристика больных, дизайн исследования, критерии

включения и исключения из группы исследования, описываются методы общеклинического, лабораторного и инструментального обследования, использованные автором в работе.

Для обработки результатов исследования, научного обоснования выводов диссертационной работы корректно выбраны современные методы статистического анализа, рекомендуемые специалистами по медицинской статистике.

В главах собственных исследований представлены клинико-лабораторная характеристика пациентов, а также анализ данных о полиморфизмах гена $\beta 2$ -адренорецептора и возрастная динамика респираторного сопротивления и бронхиальной лабильности у детей с БЛД. Отдельный раздел работы посвящен изучению возрастной эволюции биомаркеров легочного повреждения при бронхолегочной дисплазии.

В заключении автор корректно обсуждает собственные позиции с учетом имеющихся литературных сведений. Выводы по диссертации и рекомендации для практического здравоохранения соответствуют поставленным задачам и цели исследования и вытекают из материалов диссертации. Замечаний по оформлению диссертации нет.

При работе с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Учитывался ли фактор незрелости легочной ткани у недоношенных детей с БЛД при сопоставлении параметров ФВД с таковыми в группе сравнения, состоящей из доношенных детей, не сформировавших БЛД?
2. Планирует ли автор продолжение работы по изучению содержания металлопротеиз и цитокинов в сыворотке крови пациентов с БЛД, с расширением групп обследованных больных для формулировки окончательных выводов по этим результатам?

Оценка автореферата. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и содержанию диссертации.

Рецензируемая работа имеет несомненную теоретическую и практическую значимость. Полученные автором результаты достоверны, выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, соответствуют целям и задачам исследования.

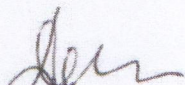
Говоря о достоинствах диссертационной работы, следует отметить полноту обследования недоношенных новорожденных с использованием метода оценки клиничко-функционального состояния респираторной системы пациента с БЛД, традиционных клиничко-лабораторных методов и генетического анализа. Диссертация тщательно выверена, иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков, проведенный анализ данных подкреплен ссылками на отечественную и зарубежную литературу.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение: Таким образом, диссертация Жданович Елены Анатольевны «Возрастная эволюция биомаркеров легочного повреждения и респираторного сопротивления у детей с бронхолегочной дисплазией», является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – определения клинических особенностей течения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с учетом динамики биомаркеров легочного повреждения и генетических факторов, лежащих в основе респираторного сопротивления на уровне периферических бронхов для оптимизации ведения пациентов с данной патологией, имеющей существенное научно-практическое значение для педиатрии, что соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Жданович Елена Анатольевна, заслуживает присуждения ей искомой ученой степени по специальности: 14.01.08 — Педиатрия.

Официальный оппонент:

заведующая отделением восстановительного
лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией
Федерального государственного автономного
учреждения "Национальный научно-практический
центр здоровья детей" Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук  Давыдова Ирина Владимировна

Адрес учреждения: 119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2, стр.1

e-mail: info@nczd.ru

Телефон: 8 (495) 967-14-20

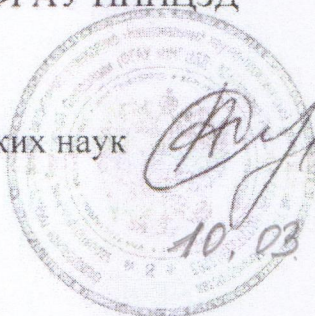
Факс: 8 (499) 134-70-01

Подпись д.м.н. И.В. Давыдовой заверяю

Ученый секретарь ФГАУ ННПЦЗД

Минздрава России,

кандидат медицинских наук



Сурков Андрей Николаевич