

ОТЗЫВ

Официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора Царьковой Софьи Анатольевны на диссертационную работу Добрыниной Олеси Дмитриевны «Оптимизации прогнозирования и ранней диагностики бронхиальной астмы у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность представленной диссертации определяется следующими фактами. Известно, что бронхиальная астма (БА) среди детей имеет высокую распространенность. Одной из наиболее сложных задач является диагностика БА у детей до 5 лет и младше в связи со схожестью различных заболеваний в этом возрасте, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции, что нередко приводит к диагностическим ошибкам и гиподиагностике заболевания. Такая проблема диктует необходимость оптимизации диагностики БА в этом возрасте как на основе совершенствования клинико-anamnestического подхода, так и разработки объективных параклинических ее критериев.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Работа выполнена на высоком методическом уровне. Обоснованность и достоверность научных положений, сформулированных в диссертации О.Д. Добрыниной, обусловлена достаточным объемом проведенных исследований, применяемыми современными информативными методами исследования, статистической значимостью полученных результатов, использованием критериев доказательной медицины. Полнота и глубина собственного материала в достаточной мере обосновывают выводы и рекомендации, вытекающие из полученных результатов.

Достоверность и новизна (по сравнению с отечественными и зарубежными аналогами) научных положений, выводов и рекомендаций. Работа выполнена на достаточном объеме клинического материала, автором использован широкий спектр современных методов математической обработки и медико-биологической статистики, включая электронные компьютерные программы. Выводы работы диссертанта основаны на полученных достоверных результатах, опубликованы в 16-ти печатных работах и обсуждены на конференциях различного уровня, имеются практические рекомендации для врачей педиатров и узких специалистов.

Автором впервые:

- определены наиболее значимые предикторы раннего дебюта БА из числа пре-, интра- и ранних постнатальных клинико-anamnestических показателей, установлено новое их сочетание, определяющее высокий риск развития БА в возрасте до 5 лет и разработана компьютерная программа расчета вероятности формирования БА для детей в этом возрасте с включением в нее установленных прогностически значимых факторов. Подтверждена высокая диагностическая эффективность разработанной прогностической модели ($Se = 94,4\%$; $Sp = 80,0\%$; $PVP = 73,9\%$; $PVN = 96,0\%$); Инновационный подход к прогнозированию риска формирования БА у детей подтвержден получением охранного документа - Свидетельства РФ на программу ЭВМ;

- установлено пороговое значение обратимости бронхиальной обструкции (ОБО) при проведении бронходилатационного теста (БДТ) методом компьютерной бронхофонографии (КБФГ), тем самым доказана возможность диагностики ОБО и её степени у детей 5 лет и младше; доказана сопоставимость результатов БДТ с

использованием сальбутамола и комплексного препарата, включающего фенотерол и ипратропиума бромид; подтверждена высокая эффективность КБФГ для диагностики ОБО с учётом разработанного автором ее порогового значения ($Se = 96,9\%$; $Sp = 77,8\%$; $PVP = 94,1\%$; $PVN = 87,5\%$);

- установлены возрастные особенности различий уровней метаболитов в выдыхаемом воздухе (NO и CO) в динамике течения БА у детей; показана большая диагностическая значимость сохранения повышенного уровня СОпри БА у детей в возрасте 5 лет и младше в период клинической ремиссии заболевания;

- разработаны дополнительно к существующим дифференциально-диагностические критерии БА у детей в возрасте 5 лет и младше по результатам комплексного исследования бронхиальной проходимости методом КБФГ с проведением БДТ и определения уровня СО в выдыхаемом воздухе в отдаленном периоде после купирования клинических проявлений заболевания; это позволяет выделить БА в группе заболеваний, протекающих с повторными рецидивами бронхиальной обструкции, малопродуктивным длительным и/или рецидивирующим кашлем; высокий уровень новизны разработанного "Способа диагностики бронхиальной астмы у детей до 5 лет" документирован получением Патента РФ на изобретение.

Оценка практической значимости диссертации. Практическая значимость научного исследования определяется повышением эффективности первичной диагностики БА в возрасте 5 лет и младше при внедрении в педиатрическую практику разработанных О.Д. Добрыниной инновационных методов:

- использование прогностической модели вероятности раннего дебюта бронхиальной астмы позволит выделить среди детей 5 лет и младше группу риска по формированию БА в этом возрасте;

- внедрение в практику разработанного "Способа диагностики бронхиальной астмы у детей до 5 лет" позволяет повысить качество первичной диагностики БА у детей этого возраста и может служить важным дополнением к существующим критериям этого заболевания (например, API) при проведении дифференциальной диагностики в группе пациентов с повторными рецидивами бронхиальной обструкции, малопродуктивным длительным и/или рецидивирующим кашлем.

Автором разработан пороговый уровень ОБО применительно к показателям КБФГ и, тем самым, усовершенствована методика КБФГ. Использование разработанного О.Д. Добрыниной порогового уровня ОБО по показателю $\Delta AKPD$ позволяет диагностировать ОБО и её степень при решении диагностических задач у детей раннего возраста с заболеваниями респираторной системы.

Структура диссертации, её содержание и последовательность изложения материала характеризуются внутренним единством, подчинённым достижению поставленной цели и решению задач научной работы. Знакомство с главой «Введение» позволяет создать цельное впечатление о работе и её основных результатах.

Обзор литературы по поднимаемой автором проблеме написан с учётом современных представлений об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, описаны методы диагностики и принципы терапии. Представлены и проанализированы источники, где решаются проблемы, связанные с прогнозированием БА. Автором анализируются также современные взгляды на неинвазивные методы диагностики, не требующих активного участия пациента, с расстановкой акцентов на методе КБФГ и исследовании метаболитов в выдыхаемом воздухе. Результаты анализа представленного

литературного обзора логично вывели автора на цель работы, которая соответствует названию диссертации.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описываются 3 этапа выполненной научной работы, взаимосвязь которых отражается в дизайне исследования. Автором описываются критерии включения и исключения при формировании каждой группы наблюдения, обосновывается количество единиц наблюдения в каждой выборке, даётся характеристика использованным методам статистики.

Собственные исследования представлены тремя главами, первая и вторая главы решают по одной поставленной задаче, в третьей главе представлено решение двух задач.

Для решения первой задачи проанализирован достаточно широкий спектр пренатальных, интранатальных и ранних постнатальных факторов, с возможным сенсibiliзирующим и триггерным их действием в сравнительном аспекте с группой детей, имеющих респираторные симптомы в раннем возрасте, но не сформировавших заболевание в возрасте до 5-и лет. Показана необходимость рассмотрения предикторов астмы в сочетании друг с другом, что подчеркивает мультифакториальную природу заболевания. Математический анализ с выявлением значимых факторов риска БА, разработанная программа ЭВМ, расширяют и упрощают возможности прогнозирования риска заболевания. На отдельной группе пациентов показана достаточно высокая диагностическая эффективность полученной модели, что подтверждает ее эффективность.

В следующей главе автором решается задача по выявлению метрологических возможностей метода КБФГ с целью установления ОБО, что позволяет использовать данный метод исследования функции внешнего дыхания для дифференциальной диагностики различных состояний. Следует подчеркнуть, что автором разработаны алгоритм и критерий ОБО (в сопоставлении с общеизвестным – $\Delta\text{ОФВ1} = 12\%$), что позволяет сформировать единый подход в установлении обратимости.

Для решения третьей и четвертой задач соискатель обоснованно с патогенетической точки зрения использовал несколько информативных методов исследования – КБФГ и определение метаболитов в выдыхаемом воздухе (оксид азота и монооксид углерода). В этой части работы наглядно доказано, что у пациентов с БА, отмечается длительное сохранение изменений по бронхообструктивному типу, несмотря на отсутствие клинических проявлений, тем самым, подчеркивается необходимость длительной противовоспалительной терапии и показана возможность применения КБФГ с целью мониторинга обструкции и её обратимости. В настоящее время для установления воспаления в дыхательных путях используется определение уровня NO, который позволяет установить эозинофильный характер воспаления, в то время как не исключено повышение данного метаболита и при других аллергических заболеваниях. Поэтому закономерно соискатель, решая четвертую задачу, исследует уровень CO с этой целью и получает результаты, указывающие на преимущество его определения по сравнению с NO с точки зрения диагностики астмы в раннем детском возрасте.

Диссертация иллюстрирована показательными клиническими примерами.

В главе «Заключение» автор обобщает собственные исследования, рассматривая во взаимосвязи все полученные результаты и сопоставляя их с литературными данными. Ознакомление с этой главой позволяет создать целостное впечатление о результатах научной работы, определить её новизну и практическую значимость.

Выводы диссертации представляют результаты исследования и отражают новизну научной работы. Решение каждой задачи выражается в соответствующих выводах.

Практические рекомендации вытекают из результатов работы, конкретны и адресуются практическим врачам педиатрам и научным работникам.

Список литературы представлен как современными, так и классическими работами отечественных и зарубежных авторов, является достаточным по объёму для критического анализа состояния проблемы диагностики БА у детей и сопоставления результатов собственных исследований с аналогами.

Автореферат включает основные данные диссертации, полностью отражает результаты исследования, написан лаконично и грамотно.

Соответствие паспорту научных специальностей. Диссертационное исследование Добрыниной О.Д. – прикладное исследование, расширяющее представления о возможности прогнозирования и диагностики бронхиальной астмы у детей в возрасте 5 лет и младше. Результаты научного исследования Добрыниной О.Д. соответствуют п.п. 3 и 6 паспорта научной специальности 14.01.08 - педиатрия.

Результаты диссертационной работы О.Д. достаточно представлены в печати: 16 публикаций, 5 из которых изданы в журналах списка ВАК; получены 2 охранных документа об интеллектуальной собственности (Свидетельство РФ на программу ЭВМ и Патент РФ на изобретение); сделано 13 докладов на научных форумах различного уровня.

Результаты рецензируемой работы **внедрены** в практику работы педиатрического отделения Сургутской городской клинической больницы, детской поликлиники №5 г. Сургута и образовательный процесс на кафедре детских болезней Сургутского государственного университета.

Замечания и вопросы, возникшие в ходе рецензирования диссертации О.Д. Добрыниной:

1. Цель работы полностью повторяет название. Она могла бы быть представлена шире с учетом многогранности направлений данного исследования.
2. В доступной зарубежной и отечественной литературе в перечне биомаркеров, определяющих подходы к ранней диагностике БА, СОне рассматривается. На чем основывается выбор данного маркера, как одного из критериев ранней диагностики БА в Вашем исследовании.
3. Чем Вы объясняете повышенный уровень СОпри БА у детей в возрасте 5 лет и младше в период клинической ремиссии заболевания и в чем преимущество его определения по сравнению с NO как индикатора воспаления дыхательных путей.
4. Почему в критерии исключения для 7-й группы пациентов не вошел пассивный статус курения, который может существенно влиять на уровень СО.

Указанные замечания ни в коей мере не умаляют достоинств выполненного О.Д. Добрыниной диссертационного исследования и не влияют на общее заключение по работе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Добрыниной Олеси Дмитриевны на тему «Оптимизация прогнозирования и ранней диагностики бронхиальной астмы у детей» выполнена в соответствии с современными принципами доказательной медицины на достаточном для решения поставленных задач объёме клинического материала. Поставленная в диссертации цель достигнута, задачи решены полностью. Основные результаты исследования опубликованы в печати, автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Работа представляет собой законченное научное исследование и

содержит данные по оптимизации прогнозирования и диагностики бронхиальной астмы у детей в возрасте до 5 лет. Тем самым диссертация решает важную научно-практическую задачу в области педиатрии по совершенствованию диагностики бронхиальной астмы у детей в раннем и дошкольном возрасте. Замечания не носят принципиальный характер и могут быть легко устранены. По поставленной цели, решаемым задачам и методам исследования диссертация соответствует п.п. 3 и 6 паспорта научной специальности 14.01.08 – Педиатрия.

По актуальности темы, уровню выполнения, научно-практической ценности полученных результатов диссертация Добрыниной Олеси Дмитриевны отвечает критериям п. 9 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.13 (в действующей редакции), а автор заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент

Заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Доктор медицинских наук, профессор



Софья Анатольевна
Царькова

18.02.2019

Подпись Царьковой С.А. заверяю
Начальник отдела кадров федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Светлана Васильевна
Чупракова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
620028, обл. Свердловская (66)
г. Екатеринбург, ул. Репина, 3
контактный тел. 8 (343) 214 86 52
E-mail: usma@usma.ru

