

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Брыксиной Евгении Юрьевны на диссертационную работу Курмашевой Екатерины Игоревны на тему «Персонафицированная диагностика заболеваний органов дыхания у детей, рожденных недоношенными, и стратификация риска нежелательных исходов», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.052.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.**

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Преждевременное рождение, несомненно, определяет клинический статус ребенка на всех этапах онтогенеза, создавая предпосылки для формирования хронической патологии в различных системах органов. Однако до сих пор продолжается поиск факторов, оказывающих значимое влияние на патогенез заболеваний неонатального периода. Оксидативный стресс рассматривается как один из факторов, оказывающих влияние на возникновение патологии у недоношенных новорожденных, так как они в значительной степени подвержены воздействию свободных радикалов. Имеются исследования, изучающие влияние различных генетических факторов на развитие заболеваний недоношенных новорожденных. Особый интерес для исследователей среди патологии неонатального периода представляет патология органов дыхания. Респираторный дистресс-синдром, который является наиболее частой причиной развития дыхательной недостаточности в

раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных, может предшествовать формированию бронхолегочной дисплазии, имеющей отдаленные нежелательные последствия. В исходе бронхолегочной дисплазии могут развиваться такие заболевания как бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит, хронический бронхит, облитерирующий бронхиолит. Однако в ряде случаев у детей наблюдаются благоприятное течение заболевания с клиническим выздоровлением. В связи с этим возникает вопрос о целесообразности одинаковой схемы ведения детей на амбулаторном этапе, что подтверждает необходимость создания персонализированных протоколов. Поэтому необходимо разработать диагностические алгоритмы, позволяющие на раннем этапе прогнозировать вероятность формирования неблагоприятных последствий бронхолегочной дисплазии, что и явилось целью диссертационного исследования Курмашевой Е. И.

Вышеизложенное обуславливает несомненную актуальность настоящего исследования.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

На основании проведенного комплексного обследования детей исследуемых групп автором представлены данные о состоянии органов дыхания после перенесенной бронхолегочной дисплазии и респираторного дистресс-синдрома. Автором впервые определена возможная роль полиморфизма марганцевой супероксиддисмутазы С47Т в формировании патологии бронхолегочной системы в исходе бронхолегочной дисплазии.

Автором разработан инновационный способ прогнозирования вероятности развития патологии органов дыхания в исходе бронхолегочной дисплазии на основании выявленных факторов риска.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на достаточном количестве

анализируемого материала при использовании современных, информативных методов исследования и статистической обработки результатов с применением логистического регрессионного анализа.

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации основываются на результатах исследования, адекватны поставленным задачам, что позволило автору обосновать положения, выносимые на защиту, и сделать обоснованные выводы. Результаты исследования высоко достоверны и соответствуют современным требованиям ВАК РФ.

#### **Научно-практическая значимость результатов диссертационной работы**

Результаты проведенного исследования имеют ценность как для науки, так и для практики. Использование разработанного способа диагностики вероятности развития неблагоприятного исхода перенесенной бронхолегочной дисплазии открывает возможности для разработки персонифицированных алгоритмов ведения детей на амбулаторном этапе. Разработанная математическая модель, реализованная в виде компьютерной программы, может быть использована в практической деятельности педиатров, пульмонологов.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Основные положения работы внедрены в работу врача-пульмонолога поликлиники бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница».

Настоящая диссертационная работа выполнялась в рамках научно-исследовательской работы «Значение полиморфизма генов антиоксидантной системы в формировании хронических заболеваний легких у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе» (номер государственной регистрации №АААА-А18-118012490027-7). Полученные результаты вошли в отчеты по научно-исследовательской работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Исследование было включено в инициативную научную комплексную тему №ГР АААА-А19-119012190020-0 от 21.01.2019г. «Научные, методические и организационные подходы к лечению и профилактике патологии высокой медико-социальной значимости у детей».

Диссертационная работа выполнялась при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-015-00219 А «Значение полиморфизма генов антиоксидантной системы в формировании хронических заболеваний легких у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе» (номер государственной регистрации №АААА-А18-118012490027-7). Полученные результаты вошли в научные отчеты по гранту.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени**

По материалам диссертации автором было опубликовано 12 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Результаты работы доложены на научных конференциях, в том числе международных. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин «Программа для оценки респираторных последствий бронхолегочной дисплазии у детей PREDICTOR» № 2020664503 от 13.11.2020 года. Автором подана заявка о регистрации и выдаче патента на изобретение «Способ прогнозирования респираторных последствий бронхолегочной дисплазии у детей» № 2020139320 от 01.12.2020 года

## **Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом**

Диссертационная работа Курмашевой Е.И. оформлена в соответствии с принятыми требованиями. Объем исследования – 158 страниц машинописного текста. Структура диссертации четкая и логичная. Работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, двух глав собственных исследований, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, который включает 214 источников, из которых 174 – зарубежных. В работе использовано достаточное количество иллюстративного материала (32 таблицы и 30 рисунков).

Во **введении** представлена актуальная проблема, для решения которой автором четко сформулирована цель исследования. Для реализации поставленной цели сформулированы задачи исследования.

**Обзор литературы** широко раскрывает имеющуюся актуальную информацию по изучаемой проблеме, написан логично, хорошим литературным языком. Литературный обзор включает в себя четыре подраздела, в которых достаточно подробно представлена информация о степени разработанности проблемы.

**Вторая глава** посвящена описанию материалов и методов исследования. Автором наглядно представлен дизайн исследования, подробно описаны критерии формирования основных групп наблюдения. Описаны клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования с указанием используемого оборудования. В главе особое внимание уделяется описанию генетических методов с указанием техники постановки проб. Статистические методы выделены в отдельную подглаву, представлены детально.

**В третьей главе** содержатся собственные данные, описывающие состояние органов дыхания у детей исследуемых групп. Автором установлены возможные исходы не только после перенесенной бронхолегочной дисплазии, но и респираторного дистресс-синдрома. Показано, что чаще неблагоприятные исходы наблюдаются после бронхолегочной дисплазии. Проведено

сопоставление возможного влияния на формирования патологии органов дыхания в старшем возрасте различных факторов, например, массы при рождении и пола. Кроме этого, в данной главе дается характеристика функционального и структурного состояния респираторной системы. Показано, что дети, рожденные недоношенными, имеют нарушения функции внешнего дыхания, независимо от перенесенной патологии органов дыхания. Дети основной группы чаще имеют структурные изменения легких, выявляемые при проведении МСКТ органов грудной клетки.

**Четвертая глава** посвящена описанию лабораторного и генетического обследования. Проведен подробный анализ уровня антиоксидантных ферментов у детей исследуемых групп в зависимости от выявленных аллельных вариантов генов соответствующих ферментов. Автор не отмечает отличий в активности марганцевой супероксиддисмутазы в зависимости от полиморфизмов SOD2. В отношении уровней окисленного и восстановленного глутатиона влияние определенного аллельного варианта GCLC на концентрацию ферментов отмечалось только в контрольной группе. Далее автор проводит анализ полученных результатов генетического обследования детей. Особое внимание уделяется формированию определенных исходов при наличии конкретных аллельных вариантов исследуемых генов. Подробно описана разработка математической модели с оценкой ее качества. Курмашева Е. И. детально расписывает отбор факторов для модели, приводит формулы, используемые для расчета. Построенная модель легла в основу компьютерной программы, на которую было получено свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

**Клинические примеры** показывают использование построенной математической модели. Автор приводит два клинических примера: один ребенок имеет клиническое выздоровление, у второго выставлен диагноз «Рецидивирующий бронхит». Приведены результаты расчетов в созданной компьютерной программе, которые полностью соответствуют результатам

клинического обследования детей, что позволяет говорить о достоверности разработанной модели.

Обобщение результатов, подведение итогов своей работы Курмашева Е.И. демонстрирует в главе «**Заключение**». Дополнительно подчеркивается актуальность и новизна исследования. Последовательно автор сопоставляет полученные результаты с имеющимися литературными данными. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из поставленных задач. Каждой задаче соответствует один вывод.

По оформлению и содержанию диссертации принципиальных замечаний нет.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью соответствует требованиям, отражает основные результаты, выводы, положения диссертации, включает список опубликованных автором печатных работ.

#### **Заключение о соответствии диссертации критериям**

##### **«Положения о присуждении ученых степеней»**

Диссертационная работа Курмашевой Екатерины Игоревны на тему: «Персонафицированная диагностика заболеваний у детей, рожденных недоношенными, и стратификация риска нежелательных исходов», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи в области педиатрии, а именно разработка персонафицированного подхода к диагностике риска формирования неблагоприятных последствий в исходе перенесенной бронхолегочной дисплазии.

Диссертационная работа Курмашевой Е. И. по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней»

(утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Екатерина Игоревна Курмашева заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

**Официальный оппонент:**

профессор кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.01.08 Педиатрия)

Брыкшина Евгения Юрьевна

Подпись **Е. Ю. Брыксиной** заверяю:

Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, доцент



Сапронова Н. Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России).

Адрес: 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д.29; +7(863)2504200; okt@rostgmu.ru, оф.сайт <http://www.rostgmu.ru>

03.09.2021г.