



МИНЗДРАВ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)
Воровского ул., 64, Челябинск, Россия 454092
тел.: (351) 232-73-71, 232-73-69, Факс: (351) 232-74-82
www.chelsma.ru kanc@chelsma.ru
ОГРН 1027403890865 ИНН 7453042876 КПП 745301001

УТВЕРЖДАЮ



И.А. Волчегорский

12 февраля 2019

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации

**Добрыниной Олеси Дмитриевны «Оптимизация прогнозирования и ранней диагностики
бронхиальной астмы у детей», представленной на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук по специальности**

14.01.08 - Педиатрия

Актуальность избранной темы

Актуальность диссертационного исследования Добрыниной О.Д. определяется следующими факторами:

- бронхиальная астма является самым распространённым хроническим заболеванием респираторного тракта в детской популяции; последние десятилетия характеризуются ростом заболеваемости и её распространённости у детей;
- эффективность лечения напрямую зависит от своевременности постановки диагноза, поздняя диагностика астмы у детей является наиболее важной проблемой;
- наибольшие сложности постановки диагноза астмы и проведения дифференциальной диагностики касаются детей в возрасте младше 5 лет, что связано с однотипной клинической картиной в виде повторных эпизодов бронхиальной обструкции при различных заболеваниях в этом возрасте;
- невозможность выполнения стандартизированных респираторных тестов на основе спирометрии у детей до 5 лет ещё более усложняет диагностический процесс и определяет необходимость разработки инновационных методов исследования функций внешнего дыхания, основанных на спокойном дыхании.

Данное диссертационное исследование, согласно сведениям из диссертации и автореферата, осуществлялось в соответствии с планом научно-исследовательской работы

Сургутского государственного университета в части реализации НИОКР "Оптимизация диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у детей на основе разработки инновационных лечебно-диагностических технологий" (номер гос. регистрации 01201172805, руководитель – д.м.н., проф. В.В. Мещеряков).

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Установлена предикторная значимость пренатальных, интранатальных и ранних неонатальных факторов в ранней манифестации бронхиальной астмы (в возрасте до 5 лет).

Исследована сопоставимость результатов бронходилатационного теста методами спирометрии и компьютерной бронхофонографии, и на этой основе установлен пороговый уровень обратимости бронхиальной обструкции по показателю акустической работы дыхания в высокочастотном спектре

Проведена сравнительная оценка бронходилатационного теста с использованием сальбутамола и комбинированного бронхолитика "фенотерол+ипратропиума бромид" у детей, установлена сопоставимость результатов теста с указанными препаратами.

Проведена сравнительная оценка уровней оксида азота и монооксида углерода в выдыхаемом воздухе при бронхиальной астме у детей в динамике заболевания, и установлено сохранение повышенного уровня монооксида углерода при нормализации окиси азота на фоне базисной терапии ингаляционными глюкокортикоидами.

Установлены специфичные для бронхиальной астмы её критерии у детей в возрасте до 5 лет - сохранение обратимости бронхиальной обструкции по данным компьютерной бронхофонографии в сочетании с повышенным уровнем монооксида углерода в выдыхаемом воздухе в периоде выздоровления (через один месяц) после заболевания с бронхообструктивным синдромом.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Исследование прогностической значимости пренатальных, интранатальных и ранних постнатальных факторов риска раннего дебюта бронхиальной астмы у детей позволило установить новые клиничко-анамнестические предикторы заболевания и разработать на этой основе прогностическую модель риска формирования астмы в возрасте до 5 лет.

Разработка критерия обратимости бронхиальной обструкции по показателю акустической работы дыхания в высокочастотном спектре при выполнении компьютерной бронхофонографии открывает возможности дальнейших научных разработок в области детской пульмонологии, предполагающих исследование обратимости бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, а

в педиатрической практике - возможность проведения и интерпретации бронходилатационного теста у детей в возрасте до 5 лет.

Повышенный уровень монооксида углерода в выдыхаемом воздухе в периоде ремиссии бронхиальной астмы определяет необходимость дальнейших научных разработок по исследованию роли этого метаболита в патогенезе астмы, а в практической педиатрии - использование его в качестве дополнительного диагностического критерия этого заболевания.

Исследование закономерностей динамики обратимости бронхиальной обструкции и уровня монооксида углерода в выдыхаемом воздухе позволило разработать способ диагностики бронхиальной астмы у детей до 5 лет.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Разработанная автором компьютерная программа «Вероятность развития бронхиальной астмы у детей в возрасте до 5 лет» (Свидетельство РФ о регистрации программы для ЭВМ № 2018610894) может быть использована в организациях первичной медицинской помощи педиатрического профиля для определения группы риска по раннему дебюту (в возрасте до 5 лет) бронхиальной астмы у детей.

Разработанный автором «Способ диагностики бронхиальной астмы у детей до 5 лет» (Патент РФ на изобретение № 2647195), включающий проведение бронхофонографии с бронходилатационным тестом и определение уровня монооксида углерода в выдыхаемом воздухе, может быть использован в качестве дополнительного метода диагностики в медицинских организациях педиатрического профиля, оказывающих специализированную амбулаторно-поликлиническую и стационарную медицинскую помощь (пульмонология, аллергология-иммунология), при проведении дифференциальной диагностики заболевания, протекающего с повторными эпизодами бронхиальной обструкции, малопродуктивным длительным и/или рецидивирующим кашлем у детей 5 лет и младше, что позволит повысить качество ранней диагностики бронхиальной астмы.

Установленный критерий обратимости бронхиальной обструкции по динамике показателя акустической работы дыхания в высокочастотном спектре может быть использован при проведении бронходилатационного теста на основе метода компьютерной бронхофонографии детям, неспособным выполнять респираторный тест с форсированным выдохом (спирометрия) в связи с возрастом (до 5 лет) или по иным причинам. Бронходилатационный тест с учётом установленного критерия обратимости бронхиальной обструкции может быть использован в медицинских организациях, оказывающих специализированную амбулаторно-поликлиническую и стационарную помощь (пульмонология, аллергология-иммунология) детям с различными заболеваниями органов дыхания для их диагностики и дифференциальной диагностики; при проведении научных исследований в области пульмонологии детского возраста (осуществление

бронходилатационного теста с целью диагностики обратимости бронхиальной обструкции и её степени).

Автор подтвердил внедрение указанных выше разработок актами внедрения в практическое здравоохранение.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

В диссертации Добрыниной О.Д. использованы такие общенаучные методы, как наблюдение, описание, измерение, сравнение. Для решения поставленных задач обоснованно использованы, кроме общеклинических, современные методы диагностики - компьютерная бронхофонография, исследование уровней метаболитов в выдыхаемом воздухе.

Диссертационное исследование Добрыниной О.Д. чётко структурировано и представлено наглядно в его дизайне. Количество единиц в группах наблюдения и сравнения достаточно для получения объективных результатов. При формировании групп корректно использованы методы сплошной или случайной выборки, в последнем случае - с использованием рандомизации. Каждый этап исследования охарактеризован с позиций клинической эпидемиологии. При проведении математической обработки данных автор, прежде всего, проводит проверку соответствия всех числовых совокупностей на нормальность распределения и далее обоснованно делает выбор наиболее оптимального метода из числа параметрических или непараметрических. В исследовании использованы сравнение средних величин в независимых выборках и связи между показателями. Для установления критерия обратимости бронхиальной обструкции обоснованно применён корреляционно-регрессионный анализ. Для прогнозирования риска раннего формирования бронхиальной астмы использован современный математический подход - бинарная логистическая регрессия. Для оценки эффективности прогностической модели формирования астмы и способа её диагностики у детей до 5 лет использована отдельная группа пациентов и проведён расчёт операционных характеристик диагностического теста - чувствительности, специфичности, прогностической значимости положительного и отрицательного результатов. Формулировка выводов и рекомендаций основана только на статистически значимых закономерностях. Изложенное выше позволяет заключить о высоком уровне достоверности полученных результатов.

Все результаты собственных исследований представлены автором в пяти публикациях профильных изданий списка ВАК для изложения основных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата наук и устных докладах на научных форумах международного и российского уровней, получены Патент на изобретение и Свидетельство на программу для ЭВМ.

Структура диссертации классическая, соответствует Национальному стандарту РФ ГОСТ Р 7.0.11-2011 "Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу.

Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления" (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 13 декабря 2011 г. N 811-ст). Диссертация написана на 244 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений и списка аббревиатур.

Глава «Введение» позволяет получить целостное представление о завершённой научно-исследовательской работе. Автор обосновывает актуальность выбранной темы с акцентом на нерешённые и спорные вопросы по прогнозированию и ранней диагностике бронхиальной астмы у детей, определяет цель, ставит 4 задачи, формулирует выносимые на защиту положения, заключает о новизне и практической значимости полученных результатов, приводит перечень опубликованных публикаций и выступлений на научных форумах по теме диссертации. Цель и задачи полностью согласуются с выбранной автором темой.

Обзор литературы по теме диссертации представляет собой анализ современных литературных источников по всем аспектам проблемы бронхиальной астмы у детей. Более глубокому анализу подвергаются вопросы прогнозирования, дифференциальной диагностики, функциональных методов исследования бронхиальной проходимости и обратимости бронхиальной обструкции, диагностическому значению уровня метаболитов в выдыхаемом воздухе. Обзор литературы проведён с акцентом на проблемы диагностики астмы у детей в возрасте 5 лет и младше.

Глава «Общая характеристика работы. Материалы и методы» представляет собой подробное изложение этапов исследования и использованных методов. В таблице 9 наглядно представлен тот значительный объём работы, который выполнил диссертант. При этом подробно описываются группы наблюдения с точки зрения методики их формирования: определяются критерии включения и исключения. Представленные в конце главы методы статистической обработки материала являются современными, а описанная логика их применения показывает глубокие знания Добрыниной О.Д. в области медико-биологической статистики.

В трёх главах собственных исследований диссертант последовательно описывает выполнение трёх этапов исследования. В главе 3 Добрыниной О.Д. использован факторный анализ и бинарная логистическая регрессия для построения прогностической модели раннего дебюта бронхиальной астмы у детей. Логично, что в модель и разработанную компьютерную программу вошли при этом те предикторы, значимость которых наиболее актуальна и свойственна детям раннего возраста. Таким образом, становится возможным прогнозирование риска развития астмы в более раннем возрасте, чем в используемых в настоящее время алгоритмах.

Четвёртая глава посвящена решению задачи по расширению диагностических возможностей компьютерной бронхофонографии с точки зрения диагностики обратимости

бронхиальной обструкции. Следует отметить оригинальное решение этого вопроса. Поскольку тест на обратимость обструкции стандартизован по показателям спирометрии, автором проведено выполнение одним и тем же пациентам компьютерной бронхофонографии и спирометрии, результаты которых были сопоставлены и на основе уравнения регрессии рассчитано пороговое значение обратимости бронхиальной обструкции по уменьшению акустической работы дыхания в высокочастотном спектре более чем на 50%, что соответствовало стандартизованному спирометрическому показателю $\Delta\text{ОВВ1} = 12\%$. Важно также, что автор установил отсутствие статистически значимых различий результатов бронходилатационного теста с использованием сальбутамола и комбинированного бронхолитика «фенотерол+инпратропиума бромид». Таким образом, диссертант существенно расширил возможности диагностики обратимости бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.

В главе 5 анализируются в динамике в двух группах уровни метаболитов в выдыхаемом воздухе и обратимость бронхиальной обструкции. Автор убедительно доказывает факт повышенного уровня монооксида углерода в периоде ремиссии бронхиальной астмы, несмотря на выполнение базисной терапии глюкокортикоидами. Установленный факт отражает новизну исследования и является основанием для более детального изучения его причин в дальнейшем. Диссертантом при этом разработан дополнительный к существующим способ диагностики бронхиальной астмы у детей до 5 лет на основе определения уровня монооксида углерода и обратимости бронхиальной обструкции через один месяц после купирования очередного эпизода бронхообструкции или затяжного кашля.

Заключение представляет собой обобщение и анализ полученных результатов. Выводы сформулированы чётко, отражают новизну результатов исследования и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации конкретны. Приведённые автором клинические примеры являются показательными с точки зрения полученных результатов. Достоинством диссертации является подробное представление клинической характеристики групп наблюдения.

Диссертационное исследование характеризуется внутренним единством, поставленная цель достигнута решением сформулированных задач.

Оценка содержания диссертации,

ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Структура работы, последовательность и содержание глав отвечает цели и конкретным задачам диссертационного исследования. Диссертационная работа Добрыниной О.Д. написана на русском языке, изложена на 244 страницах печатного текста, содержит 48 таблиц и 26 рисунков. Структура и содержание глав диссертационной работы построены в логической последовательности. Библиографический указатель включает 287 источников, из которых 123

опубликовано в отечественной и 164 в зарубежной литературе.

Диссертационное исследование Добрыниной О.Д. соответствует паспорту специальности 14.01.08 – Педиатрия, а именно области исследования (п.п. 3, 6)

п.3. Физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста.

п.6. Внутренние болезни у детей.

Принципиальных вопросов и замечаний к диссертационной работе нет.

Есть замечания по работе, которые не умаляют значимость диссертации и носят более формальный характер:

1. В приложении 3 представлены «Факторы, вошедшие в модель прогнозирования риска формирования бронхиальной астмы у детей до 5-и лет», которые, по сути, являются промежуточными расчётами, поэтому их можно было не приводить.

2. Представление во введении перечня опубликованных по теме работ и выступлений на научных форумах излишне, так как эти сведения есть в автореферате.

Указанные недочеты не меняют общего положительного впечатления от диссертационного исследования, выполненного на достойном научно-методическом уровне.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации соответствует основным положениям диссертации, написан четко, отражает основные идеи и выводы диссертации. В автореферате показан вклад автора в проведенное исследование, степень новизны и практическая значимость приведенных результатов исследований.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных результатов научных исследований (из них две статьи в журналах: «Вопросы практической педиатрии», «Российский вестник перинатологии и педиатрии» – базы данных Scopus). Получены один Патент РФ на изобретение и одно Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. 6 публикаций в материалах всероссийских конференций, 1 учебно-методическое пособие, 2 статьи в журналах, включенных в базу данных РИНЦ.

Публикации Добрыниной О.Д. по теме диссертации достаточно полно отражают результаты исследования и выводы.

Заключение

Диссертация Добрыниной Олеси Дмитриевны «Оптимизация прогнозирования и ранней диагностики бронхиальной астмы у детей» (научный руководитель – д.м.н., профессор В.В. Мещеряков) представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи по совершенствованию прогнозирования и ранней диагностике бронхиальной астмы у детей, что имеет существенное значение для медицины, а именно для педиатрии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, полноте изложения, обоснованности выводов и практических рекомендаций, научно-квалификационная работа Добрыниной Олеси Дмитриевны соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Диссертация обсуждалась на межкафедральном совещании кафедр: Факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной, Госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии, а так же кафедры Педиатрии и неонатологии Института дополнительного профессионального образования, протокол № 10 от 18.02.2019 г. (председатель – д.м.н., доцент И.А. Фёдоров). В обсуждении приняли участие 7 докторов, 14 - кандидатов наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия. Представленное заключение о диссертации О.Д. Добрыниной принято единогласным решением.

Заведующий кафедрой факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной,
доктор медицинских наук (14.01.08), доцент

Фёдоров Игорь Анатольевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
454092, Российская Федерация, Уральский Федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64
Телефон: +7 (351) 232-73-71
e-mail: kanc@chelsma.ru

