

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующей кафедрой детских болезней педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения России, доктор медицинских наук профессор, Малюжинской Натальи Владимировны по диссертации Селиверстовой Екатерины Николаевны на тему: «Клинико-прогностическое значение модификации гена СС16 и гена ИЛ-4 при бронхообструктивном синдроме у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность выполненного исследования

Болезни органов дыхания стабильно занимают в нашей стране первое место в структуре общей заболеваемости детей и подростков с тенденцией к неуклонному росту, увеличением доли бронхитов, при которых наблюдается рецидивирующий характер течения синдрома бронхиальной обструкции и формированием хронических форм бронхолегочных заболеваний, в т.ч. бронхиальной астмы. В современной пульмонологии детского возраста существуют трудности в проведении дифференциальной диагностики между данными нозологическими формами, учитывая однотипные клинические проявления, ранний возраст и манифестацию на фоне острой респираторной вирусной инфекции.

В настоящее время широко распространены иммунологические и иммуногенетические методы исследования. Повышенная гиперреактивность бронхов с формированием рецидивирующего характера СБО характеризуется дисбалансом между соотношением провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В тоже время доказано участие наследственных факторов в основе аллергических заболеваний бронхов у детей. Однако в современной литературе встречаются лишь единичные исследования, в которых авторы проводят дифференциальную клинико-лабораторную диагностику между бронхиальной аст-

мой и рецидивирующим бронхитом у детей на основе иммуногенетических показателей. До настоящего времени отсутствуют работы, посвященные комплексному сравнительному анализу факторов, позволяющих формировать долгосрочный прогноз течения СБО при первых эпизодах бронхообструктивного синдрома на основании комплексного клинического, иммунологического и генетического статуса ребенка. Разработка новых методов диагностики и прогнозирования на основе углубленного изучения модуляторов иммунного ответа — цитокинов и их генов-модификаторов является одним из наиболее перспективных направлений современной клинической медицины.

Полученные результаты данного диссертационного исследования позволят проводить дифференциальную диагностику между заболеваниями, протекающими с бронхообструктивным синдромом, и прогнозировать исход СБО, что в свою очередь облегчит выбор персонифицированной тактики лечения.

Таким образом, работа Селиверстовой Е.Н. «Клинико-прогностическое значение модификации гена СС16 и гена ИЛ-4 при бронхообструктивном синдроме у детей», посвящена решению сложной задачи современной педиатрии, а актуальность ее несомненна и очевидна. Автор убедительно обосновал актуальность и значимость своего диссертационного исследования, определил его цель и задачи. Поставленная цель полностью соответствует приоритетным направлениям исследования в педиатрии. Осуществление подобного направления исследований является актуальным и представляет большое значение для медицинской науки и практического здравоохранения. Исходя из цели исследования, диссертантом сформулированы и решены пять задач исследования. Задачи полностью определяют объем и характер научных изысканий.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Министерства здравоохранения России, номер государственной регистрации темы №114070770018.

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

Основные научные положения диссертационной работы, выдвигаемые автором, сделанные выводы и практические рекомендации по использованию полученных результатов всесторонне обоснованы и статистически достоверны. Этому способствует объем и комплексность выполненных современных, в том числе иммунологических и иммуногенетических исследований в репрезентативных группах наблюдений, использование адекватных методов обработки цифрового материала исследования с применением современных компьютерных программ.

Автор провел критический анализ литературных сведений, отражающих вопросы этиологии и иммунопатогенеза у детей с обструктивным бронхитом (острого и рецидивирующего течения) и бронхиальной астмой, и подробно изложил современные взгляды на рассматриваемую проблему. Степень обоснованности основана на выборе адекватных и современных методов исследования, грамотного составления групп исследования и подбора достаточного количества больных, для достоверной обработки. В ходе проведения данной работы было обследовано 184 ребенка. Для корректного разделения по группам оценивался анамнез пациентов с глубиной поиска в 5 лет. В качестве контрольной группы для иммунологического и генетического исследования было обследовано 50 условно здоровых детей

Проведено комплексное клиничко-лабораторное, инструментальное и иммуногенетическое обследование. Математическая обработка проведена с применением современных компьютерных программ, в частности Excel. Основные положения и выводы диссертации статистически достоверны. Практические рекомендации конкретизированы и оптимальны для использования лечебно-профилактическими учреждениями детского здравоохранения.

Достоверность и научная новизна положений, выводов и рекомендаций

Диссертационную работу Селиверстовой Е.Н. можно считать приоритетной в изучении патогенетических механизмов и прогнозирования рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома.

Диссертационное исследование отличается новизной подходов к решению поставленных задач. Впервые проведены углубленные исследования анамнестических, клинических, иммунологических и генетических факторов у детей с обструктивным бронхитом (острого и рецидивирующего течения) и бронхиальной астмой.

Впервые автором на основе анализа клинических данных, определения показателей цитокинового спектра и генетических факторов выявлены различия в выраженности и направленности иммунного ответа воспаления бронхиального дерева.

На основе анализа клинико-анамнестические особенности течения обструктивного синдрома выявлены основные предикторы развития СБО, особенности клинического течения, а также прогностические факторы формирования рецидивирующего течения бронхиальной обструкции, как при бронхите, так и при бронхиальной астме. Уточнено патогенетическое влияние ИЛ-4 и ИЛ-8 и выявлены достоверные различия уровня цитокинов в зависимости от нозологической формы, что в совокупности с клинической картиной позволяет интерпретировать их в качестве диагностических маркеров воспаления для прогноза течения бронхиальной обструкции. Впервые получена оценка частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов ИЛ-4 и СС16 у детей с острым обструктивным бронхитом, рецидивирующим бронхитом, бронхиальной астмой, а также у здоровых индивидов детского возраста, проживающих на территории Астраханской области. Впервые установлена связь между различными фенотипами бронхиальной обструкции и полиморфизмами А38G гена, кодирующего основной компонент бронхиальной жидкости – СС16 и С-590Т гена ИЛ-4.

Основные научные положения, выдвигаемые автором, сделанные выводы и практические рекомендации по использованию полученных результатов в клинической практике обоснованы и достоверны.

Научные изыскания Селиверстовой Е.Н. отвечают современным требованиям. Объем проведенных исследований является достаточным для выводов и рекомендаций, а также сформулированных автором научных положений. Научные положения и выводы логичны, основываются на глубоком анализе материалов исследования с использованием современных достоверных методов обработки. Для подтверждения проведенных исследований соискатель использовал лабораторные и инструментальные методы, а также современные методы статистической компьютерной обработки. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы, сделанные автором, логически вытекают из содержания работы и отражают суть проведенных исследований, полностью соответствуют поставленным в работе задачам.

Практическое значение представленной диссертационной работы определяется многогранностью затрагиваемой проблемы. В процессе научной работы выявлены новые патогенетические механизмы, являющиеся основой для оптимизации терапии детей с синдромом бронхиальной обструкции, унифицирующие диагностику, составления генетической карты больного, позволяющей сделать долгосрочный прогноз заболеваний. В целом результаты исследования представляют интерес для широкого круга врачей и в первую очередь, для педиатров, пульмонологов и иммунологов.

По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 4 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, в которых полностью отражены все основные положения и выводы, изложенные в диссертации.

Диссертация соответствует специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Автореферат соответствует материалам диссертационного исследования, принципиальных замечаний по его структуре и содержанию нет.

Научно-практическая значимость диссертации

Данные диссертации используются в практической работе ГБУЗ АО ОДКБ им Силищевой Н.Н. г. Астрахани, а также в учебном процессе на кафедрах госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России

Разработанный автором дифференциально-диагностический алгоритм можно использовать для объективизации дифференциальной диагностики, дальнейшего прогноза течения бронхообструктивного синдрома и выбора персонафицированной тактики медикаментозной терапии. В клинической практике определение показателей цитокинов, а именно ИЛ-4, ИЛ-8 и IgE, в сыворотке крови может быть использовано в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев у детей младшего возраста с бронхиальной астмой и рецидивирующим бронхитом, сопровождающимся СБО. А так же данные по распределению полиморфизмов A38G гена CC16 и C-590T гена ИЛ-4 в популяции условно здоровых детей Астраханской области можно использовать для дальнейших исследований.

Структура работы

Диссертация написана в традиционном монографическом стиле на 167 страницах машинописного текста в компьютерном исполнении, работа состоит из «введения», «обзора литературы», главы «материалы и методы исследования», 4 глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает в себя 188 источников, из них 123 – отечественных и 65 зарубежных авторов. Работа написана грамотным литературным языком, содержит 69 таблицы, 1 график и 2 клинических примера.

В первой главе автор провел критический анализ литературных сведений, касающихся проблем диагностики бронхолегочных заболеваний, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции. Во второй главе дается общая ха-

рактеристика обследованных пациентов (с острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой) и детей из контрольной группы. Подробно описаны методики исследований. В третьей главе автором проводится сравнительная характеристика клинико-anamnestических особенностей детей с различными клинико-патогенетическими вариантами бронхообструктивных заболеваний. В четвертой главе определено дифференциально-диагностическое значение IgE, ИЛ-4 и ИЛ-8 при изучаемой патологии. В пятой главе автором подробно изучено влияние генетических полиморфизмов, в частности полиморфизма A38G гена CC16 и полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 при бронхообструктивном синдроме у детей. Также в данной диссертационной работе представлен дифференциально-диагностический алгоритм рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома у детей. В заключении представлено краткое содержание работы, отражающие основные положения. Выводы логичны, вытекают из содержания диссертационной работы.

На основании материала, полученного в ходе исследования, автором определены достоверные предрасполагающие факторы к формированию рецидивирующего бронхита и бронхиальной астмы, подробно проанализированы особенности клинического течения бронхиальной обструкции при данной патологии. В результате изучения особенностей цитокиноопосредованного воспаления были предложены новые дополнительные критерии оценки активности патологического процесса в легочной ткани. В результате изучения влияния модификаций генов ИЛ-4, CC16 на заболевания определены вариантные генотипы для прогнозирования дальнейшего течения нозологических форм бронхообструктивного синдрома у детей.

Замечания

Вопросы и замечания:

1. Чем обусловлен выбор данных кандидатных генов для формирования долгосрочного прогноза формирования той или иной нозологической формы, ассоциированной с синдромом бронхиальной обструкции.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Селиверстовой Екатерины Николаевны на тему: «Клинико-прогностическое значение модификации гена СС16 и гена ИЛ-4 при бронхообструктивном синдроме у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной педиатрии по изучению проблемы дифференциальной диагностики и прогнозирования обструктивного бронхита и бронхиальной астмы у детей.

Диссертационная работа Селиверстовой Екатерины Николаевны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - Педиатрия.

Официальный оппонент

Заведующая кафедрой детских болезней
педиатрического факультета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Волгоградского государственного
медицинского университета» Министерства
здравоохранения России,
400131, Россия,
г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1
89023630215
E-mail: maluzginskaia@yandex.ru
доктор медицинских наук, профессор,
14.03.06 – Фармакология,
клиническая фармакология

Maluzginskaia Малюжинская Наталья Владимировна

« *L* » *10* _____ 20*19* г.

