

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

о научно-практической ценности диссертационной работы Брызгалина Михаила Петровича на тему: «Сравнительная характеристика фенотипических и метаболических особенностей у детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани и оптимизация терапевтических подходов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.08 – педиатрия

### **Актуальность темы исследования**

В последние годы отмечается неуклонный рост распространенности бронхиальной астмы (БА), влияющей на качество жизни самих пациентов и оказывающей существенное влияние на эмоциональные и социальные аспекты семьи в целом. Результаты многочисленных исследований последних лет установили негативное влияние дисплазии соединительной ткани (ДСТ) на течение, прогноз и лечение заболеваний различных органов и систем. Особенно это касается заболеваний, при которых вовлекаются в патологический процесс системы, наиболее богатые соединительнотканными структурами – дыхательная система и система пищеварения.

Показано, что наличие соединительнотканной дисплазии способствует раннему развитию осложнений и тяжелых форм БА, наличие сочетанной патологии увеличивает число осложнений, ограничивает возможности реабилитации, повышает риск полипрагмазии и побочного действия лекарств, что требует персонализированного подхода к терапии. Несмотря на большое количество проводимых исследований, направленных на изучение данного заболевания, многие аспекты остаются недостаточно изученными. Так, например, практически отсутствуют сведения о характерных синдромах, диспластических фенотипах и выраженности ДСТ, патогномоничных для разных заболеваний детского возраста, в связи с чем представляет несомненный интерес проведение анализа соединительнотканнных проявлений при болезнях органов дыхания и сравнение их с данными,

полученными при обследовании детей с другими заболеваниями, прежде всего, с заболеваниями органов пищеварения.

Представленная диссертационная работа посвящена актуальной проблеме педиатрии – комплексному изучению БА на фоне ДСТ с исследованием характерных особенностей течения заболевания, баланса sGAG и HA сыворотки крови и возможностей совершенствования подходов к ведению пациентов при данной коморбидной патологии. Актуальность темы диссертации не вызывает сомнения, так как особенности соединительнотканых нарушений при БА остаются недостаточно изученными. Немногочисленны и фрагментарны сведения о состоянии внеклеточного матрикса соединительной ткани, в частности о содержании сульфатированных гликозаминогликанов (sGAG) и гиалуроновой кислоты (HA) сыворотки крови при разной степени тяжести, уровне контроля БА и выраженности проявлений дисплазии у детей.

Требуют дальнейшего решения вопросы о роли нутрициальных факторов, т.к. известно, что их дефицит способствует повышению процессов разрушения коллагеновых волокон, что обосновывает необходимость применения витаминов, макро- и микроэлементов в лечении различных заболеваний, ассоциированных с ДСТ, в том числе – бронхиальной астмы.

Результаты представленной работы, наряду с данными других коллективов в этом направлении исследований, позволяют сформулировать фенотипообоснованный подход к ведению детей с БА с учетом коморбидности. В связи с этим тему диссертационной работы Брызгалова М.П. следует признать актуальной, значимой в теоретическом и практическом отношении.

### **Научная новизна проведенного исследования**

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций выполненной автором диссертации определяется комплексным исследованием проблемы бронхиальной астмы с учетом наличия дисплазии соединительной ткани. Результаты проведенного исследования позволили расширить представления

о внешних проявлениях дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет. У пациентов с бронхиальной астмой чаще выявляется воронкообразная деформация грудной клетки и гиперкифоз грудного отдела позвоночника, тогда как при хронических заболеваниях органов пищеварения – выше частота высокорослости, килевидной деформации грудной клетки и кожных рубцов. Вертеброгенный, торако-диафрагмальный синдромы преобладают у детей с БА на фоне ДСТ, при этом тяжелое, неконтролируемое течение заболевания сопряжено с недостаточностью питания, сколиозом, астеническим синдромом, синдромом гипермобильности суставов и искривлением носовой перегородки.

Сочетание БА и ДСТ сопровождается повышением сульфатированных гликозаминогликанов (sGAG) и гиалуроновой кислоты (НА) сыворотки крови. Концентрация гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты увеличивается по мере возрастания степени тяжести и снижения уровня контроля бронхиальной астмы, их уровень нарастает с увеличением степени тяжести дисплазии.

Автором установлено, что применение оздоровительного комплекса у детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии способствует повышению контроля над заболеванием, увеличению устойчивости дыхательной системы к гипоксии, улучшению кардиоваскулярной реактивности и функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, сокращению использования бронходилататоров, улучшению переносимости физической нагрузки и снижению концентрации сульфатированных гликозаминогликанов сыворотки крови.

#### **Практическая значимость полученных автором результатов**

Не вызывает сомнений высокая практическая значимость данной диссертационной работы. Практические рекомендации основаны только на объективно полученных автором результатах, указывающих на необходимость определения признаков и синдромов дисплазии соединительной ткани при комплексном обследовании детей 7-14 лет с

бронхиальной астмой. Учитывая, что дети с бронхиальной астмой на фоне дисплазии представляют группу риска по развитию тяжелых, неконтролируемых форм заболевания с частыми обострениями, им необходимо своевременное обследование и назначение комплексного лечения. Данный факт необходимо учитывать в практической деятельности врачей педиатров, аллергологов и пульмонологов.

Несомненную практическую значимость имеют выявленные значимые ассоциации внешних и внутренних маркеров соединительнотканной дисплазии, уровня сывороточных sGAG и HA с тяжелыми, неконтролируемыми формами бронхиальной астмы на фоне дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет, которые служат дополнительными критериями диагностики неконтролируемых форм БА, ассоциированной с ДСТ, и применение которых позволит улучшить диагностику указанных форм заболевания.

Доказанная эффективность применения комплекса физических упражнений с использованием тренажера дыхания с биологической обратной связью и поливитаминов с минералами у пациентов 12-14 лет с бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, обосновывает его внедрение в практическую деятельность участковых педиатров.

Основные положения диссертации изложены в 8 печатных работах, из них 5 статей – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных положений диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Основные результаты исследования представлены на XI региональной межвузовской научно-практической конференции молодых ученых (Чита, 2012); II Забайкальской научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии» (Чита, 2013); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической и

экспериментальной медицины», посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2013); межрегиональных научно-практических конференциях «Болезни органов дыхания: от ребенка к взрослому» (Чита, 2012, 2014, 2016, 2018); I межрегиональной научно-практической конференции «Здоровый ребёнок» (Чита, 2015); XIV международной научно-практической конференции «Отечественная наука в эпоху изменений: постулаты прошлого и теории нового времени» (Екатеринбург, 2015); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы первичной медико-санитарной помощи детям и подросткам» (Чита, 2018).

Результаты диссертации используются в учебном процессе кафедр педиатрического профиля ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, в лечебном процессе пульмонологического отделения ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» и деятельности ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» г. Читы.

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

В представленной работе автором лаконично и информативно сформулирована ее научная цель – охарактеризовать фенотипические особенности, клинические проявления и содержание некоторых сывороточных биомаркеров соединительнотканного матрикса у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани в сравнительном аспекте, а также оценить клиническую эффективность комплекса физических упражнений с использованием тренажера дыхания с биологической обратной связью и витаминно-минерального препарата.

Соответственно цели определено 4 конкретных задачи исследования, научная новизна и практическая значимость которых не вызывает сомнений.

Фактический материал представленной работы достаточен по объему, методы исследования высоко информативны, адекватны решению

поставленных задач. Согласно предварительно разработанному дизайну исследования сформированы группы наблюдения.

Использованные клинические, биохимические и функциональные методики современные, обладают необходимой чувствительностью и специфичностью, отвечают поставленной цели и задачам исследования. Статистический анализ проведен корректно с помощью адекватных статистических методов.

Диссертационная работа М.П. Брызгалина является законченным научным исследованием. Работа оформлена с соблюдением требований Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Диссертация изложена на 150 листах машинописного текста, имеет традиционную структуру, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 2 рисунками, облегчающими восприятие излагаемого автором материала. Список используемой литературы включает 244 источника, из которых 54 зарубежных автора. Диссертация написана хорошим литературным языком, материал изложен в логической последовательности.

*Во введении* достаточно полно отражена и обоснована актуальность темы исследования, изложены теоретическая и практическая значимость, определены положения, выносимые на защиту. Исходя из научно-практической значимости указанной проблемы, автор ясно и логически оправданно формулирует цель и конкретные задачи исследования.

*В главе «Обзор литературы»* автор диссертации анализирует сведения доступной научной литературы и современные представления о проблеме дисплазии соединительной ткани, особенностях клинического течения, подходах к лечению и реабилитации бронхиальной астмы, ассоциированной с соединительнотканскими нарушениями. Проведенный автором анализ

данных литературы свидетельствует о его профессиональной грамотности и знании предмета исследований. Обзор написан хорошим языком, легко читается и свидетельствует о научной и клинической эрудиции автора.

*Глава «Материалы и методы исследования»* посвящена подробной характеристике обследованных пациентов, описанию методик проведенных инструментальных, лабораторных и статистических методов, использованных в работе. Важно отметить, что методология верификации диагноза бронхиальной астмы, ДСТ и ее клинических вариантов (синдромов) отвечает современным согласительным документам и клиническим рекомендациям, включает достаточный объем клинических и параклинических методов. Автором подробно представлен дизайн исследования, детально раскрываются критерии включения пациентов в группы наблюдения. В зависимости от наличия ДСТ больные разделены на группы: I группа (основная) – 35 пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с ДСТ; II группа (группа сравнения) – 31 ребенок с бронхиальной астмой без признаков соединительнотканной дисплазии; III группа (группа сравнения) – 29 детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения, ассоциированными с ДСТ. Контрольную группу составили 29 детей I группы здоровья.

*В главе «Результаты собственных исследований»* автор представляет данные, полученные в ходе диссертационного исследования, характеризует сформированные группы пациентов, приводит результаты сравнительного анализа клинических и лабораторных данных. Проведена оценка эффективности разработанного оздоровительного комплекса. Предложена модель значимых ассоциаций, характеризующих тяжелое, неконтролируемое течение БА у детей с ДСТ.

*В главе «Обсуждение полученных результатов» и «Заключении»* автор обобщает данные основных, преимущественно приоритетных результатов исследования.

В обсуждении полученных результатов подведены итоги исследования и приведена схема включения отдельных звеньев патогенеза и возможности применения оздоровительного комплекса при бронхиальной астме, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, у детей.

Выводы отражают результаты проведенных исследований и свидетельствуют о решении поставленных в работе задач.

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

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом выполненных исследований с использованием современных методов и сертифицированного оборудования. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается: грамотным обзором литературных данных, презентабельностью материалов диссертации, репрезентативностью первичных материалов, правильным формированием групп детей, с учетом наличия ДСТ, применением современных методов исследования и тщательной оценкой клинических данных. Адекватно выбраны статистические методы анализа с использованием непараметрических методов статистики, дискриминантного пошагового анализа. Апробация результатов исследований проведена на международных научно-практических конференциях с отражением основных результатов диссертационной работы в опубликованных автором научных трудах и применением их в учебном процессе.

Таким образом, объем полученного клинического материала, уровень математического анализа позволяют сделать заключение о достоверности и обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, выносимых на защиту. Основные выводы выглядят логичными и корректными, не выходят за пределы поставленных задач. Все задачи раскрыты. Практические данные основаны только на объективных



результатах. Положения, выносимые на защиту, отражают только новые сведения, полученные автором.

Принципиальных замечаний по сути выполненного исследования нет. Материалы диссертации изложены последовательно, в полном соответствии с поставленными задачами. Решение всех задач, аргументированность и обоснованность выводов, вытекающих из изложенных данных, позволяют считать диссертацию завершённой.

В ходе рассмотрения диссертации возникли следующие вопросы к автору исследования:

1. В Вашей работе обследованы дети в возрасте от 7 до 14 лет с бронхиальной астмой и дисплазией соединительной ткани, при этом, оздоровительный комплекс проводится пациентам от 12 до 14 лет, чем это обусловлено?
2. Какие диспластические фенотипы у детей с БА и патологией ЖКТ были Вами выявлены?
3. Как Вы оценивали степень тяжести ДСТ и каковы критерии ее оценки?

### **Заключение**

Диссертационное исследование Брызгалина Михаила Петровича на тему «Сравнительная характеристика фенотипических и метаболических особенностей у детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани и оптимизация терапевтических подходов», представленное на соискания ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой на актуальную тему, содержащей новые решения актуальной задачи для медицинской науки и практики: оценка фенотипических особенностей соединительнотканых нарушений у детей и разработка рекомендаций по раннему выявлению тяжелого, неконтролируемого течения бронхиальной астмы на фоне дисплазии соединительной ткани, оптимизации терапии.

