

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента Шапоровой Наталии Леонидовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины), декана факультета послевузовского образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главного внештатного специалиста по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области на диссертацию Шевцовой Вероники Ивановны «Комплексная методика ранней диагностики и профилактики ХОБЛ на основе анализа содержания в сыворотке неспецифических маркеров», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

### **Актуальность темы исследования**

Актуальность представленной диссертационной работы обусловлена высокой социальной значимостью хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), постоянно растущими показателями заболеваемости и смертности, поздней диагностикой заболевания на этапе частых обострений, выраженной клинической симптоматики и тяжелых функциональных нарушений, что уменьшает возможности терапевтической коррекции. Согласно международным согласительным документам наибольшая скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> наблюдается именно на ранних стадиях ХОБЛ, что обосновывает раннее начало базисной терапии этого заболевания. Преодолеть гиподиагностику ХОБЛ позволит разработка и научное обоснование новых скрининговых методов для диагностики ХОБЛ для широкого круга населения.

В настоящее время для ранней диагностики ХОБЛ используются анамнестические опросники в совокупности с результатами инструментальных и лабораторных обследований. При этом в ранней диагностике ХОБЛ целесообразно использовать методы, которые позволят оценить наличие факторов риска развития заболевания и выявить патогенетические нарушения, которые могут привести к его развитию. Использование комбинированных методов с применением опросника, который позволит определить факторы риска заболевания и специфических лабораторных маркеров, характеризующих развитие ХОБЛ представляется актуальным и информативным методом ранней диагностики ХОБЛ. В качестве специфического маркера в диссертационном исследовании предложено использовать определение цинка, как микроэлемента, который входит в состав основных ферментов, обеспечивающих развитие патогенетических реакций при ХОБЛ, а также применить автоматизированный расчет риска развития ХОБЛ с учетом наиболее значимых параметров анкеты, что является менее дорогостоящим и более доступным методом диагностики.

Все вышесказанное позволяет считать диссертационную работу, целью которой было определение роли цинка в патогенезе ХОБЛ, а также разработка, проверка и апробация методики ранней диагностики и профилактики ХОБЛ, основанной на комплексном анализе содержания в сыворотке крови неспецифических маркеров (уровня свободного и связанного цинка, нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы), актуальным исследованием.

### **Научная новизна**

Доказано участие цинка в патофизиологических реакциях при хронической обструктивной болезни легких. Определены достоверные различия показателей «общий уровень цинка и его фракций, нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы» в сыворотке крови у пациентов

с ХОБЛ и лиц с различным статусом курения, а также корреляционные зависимости между исследуемыми маркерами и значением спирометрического показателя ОФВ1 у лиц с нормальной и сниженной функцией внешнего дыхания.

Разработана скрининговая компьютерная программа, которая позволяет определить риск развития ХОБЛ у курящих лиц на основе анкетных данных и значения уровня цинка в сыворотке крови, а также дать рекомендации. В основе этой программы-прогностическая модель, разработанная методом бинарной логистической регрессии, обладающая высокой прогностической способностью.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Изменение уровней исследованных в работе маркеров у лиц с различной функцией внешнего дыхания отражает патогенетические изменения, характерны для хронической обструктивной болезни легких. Выявленные в работе закономерности этих изменений могут использоваться при ранней диагностике заболевания.

Разработанная комбинированная прогностическая модель обладает высокой прогностической ценностью и может быть применена для оценки вероятности развития ХОБЛ у конкретного пациента.

Предложенный программный продукт целесообразно использовать врачам амбулаторного звена для ранней диагностики ХОБЛ, что позволит оценить вероятность возникновения заболевания, скорректировать образ жизни пациента.

### **Личный вклад автора**

Автором проведена работа с литературными источниками по теме диссертации, получены и оценены результаты исследования, самостоятельно проведены все этапы диссертационной работы: разработка дизайна исследования, набор и рандомизация обследованных лиц в группы исследования, осуществление лабораторных и инструментальных методов

обследования пациентов, статистическая обработка полученных результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертационной работы.

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

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечена представительностью выборки (результаты исследования получены в ходе обследования 150 человек – 37 больных ХОБЛ и 113 здоровых человек с разным статусом курения), тщательностью количественного и качественного анализа, системностью исследовательских мероприятий, применением современных методов статистической обработки информации. Выводы и практические рекомендации диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, сформулированы емко, имеют практическое и научное значение. Представленные выводы полностью соответствуют поставленной цели и задачам. Практические рекомендации обоснованы данными собственных исследований.

Результаты диссертационного исследования представлены на 5 конференциях, нашли отражение в 23 печатных работах, 5 из которых – в изданиях ВАК РФ, в том числе 1 – в журнале, индексируемом аналитическими базами данных Web of Science Web of Science (RSCI), Scopus/EMBASE (Терапевтический архив). Материалы, представленные в научных публикациях, полностью отражают основные результаты диссертации, а автореферат в полной мере содержит ее основные положения.

Результаты настоящей работы внедрены в практическую деятельность БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника № 1», БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника № 7», БУЗ ВО «ВГКБ СМП №8», используются в учебном и лечебном процессе на кафедрах поликлинической терапии и общей врачебной практики, факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

## Оценка содержания диссертации

Проведенное автором исследование, сделанные выводы позволяют решить актуальную задачу практического здравоохранения, а именно раннюю диагностику ХОБЛ. Использование метода, предложенного автором, может повысить частоту выявления пациентов с ХОБЛ без выраженной клинической симптоматики, значимых обструктивных нарушений и в отсутствии риска обострений (терапевтическая группа «А») без существенных временных, технических и материальных затрат.

Диссертация построена по традиционному принципу, включает все основные требуемые разделы, изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, достаточно полного списка литературы и приложения.

Обзор литературы изложен хорошим литературным языком и основан на анализе 278 источников (125 отечественных и 153 зарубежных).

В разделе «материалы и методы» автором подробно изложен дизайн исследования, охарактеризовано 150 пациентов и здоровых лиц, которые были обследованы в ходе диссертационной работы, из них 42 пациента с хронической обструктивной болезнью легких, госпитализированных в течение 2015-2017 гг. в пульмонологическое отделение БУЗ ВО «ВГКБ СМП № 8» и 108 здоровых лиц, проходивших профилактический медицинский осмотр в ООО «МЦПП» в 2016-2017 гг.. Описаны критерии включения и исключения из исследования, а также все 3 этапа его проведения. Автором подробно охарактеризованы методы проведения исследования, в том числе заполнение опросников, определение спирометрических показателей, определение в сыворотке крови общего цинка, его свободной и связанной фракции (калориметрическим методом), уровня альбумина (калориметрическим методом), НЭ (ИФА), активности СОД

(хемилюминисцентным методом), методы статистической обработки, алгоритм разработки скрининговой компьютерной программы и технология проверки ее эффективности.

В 2-х главах собственных наблюдений подробно изложены результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, описаны этапы разработки компьютерной скрининговой программы и алгоритм определения наиболее прогностически адекватной модели на основе оценки с помощью ROC – анализа 3 моделей с включением только анамнестических показателей, только лабораторных показателей и их комбинации. Подробно охарактеризована компьютерная программа, в основу которой легло полученное в ходе исследования регрессионное уравнение с хорошей прогностической способностью. Описан механизм оценки эффективности программного продукта с использованием результатов опроса и определения уровня общего цинка в сыворотке крови 30 человек, из которых 12 были пациентами с верифицированным диагнозом ХОБЛ, а 18 – здоровые лица.

В разделе «Заключение» автор подробно анализирует результаты проведенного исследования с использованием ссылок на данные литературы. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из полученных результатов, статистически обоснованы и соответствуют поставленным перед диссертантом задачам.

#### **Замечания к диссертационной работе:**

- Рисунок 1 на странице 21 приведен без ссылки на источник информации.
- В обзоре литературы на странице 25 приводится ссылка на GOLD 2014 года, хотя есть более поздний пересмотр указанного международного согласительного документа.
- На странице 40 при описании выполнения спирометрии не указано, по какой шкале определялись должные величины показателей ФВД.
- Рисунки 4 и 5 на страницах 45 и 47 приведены без ссылки на первоисточник

Все описанные замечания являются незначительными техническими погрешностями и не влияют на высокую оценку проведенного диссертационного исследования.

### **Вопросы в порядке дискуссии:**

1. На каком этапе обследования пациентов диссертант считает наиболее целесообразным применять разработанную компьютерную программу (осмотр врачом общей практики (врачом терапевтом), осмотр специалистом пульмонологом в амбулаторной сети, профилактические осмотры и диспансеризация, при поступлении в стационар и т.п.), какое для этого необходимо оборудование и каковы временные затраты на 1 пациента?

2. При выявлении ХОБЛ согласно данным разработанной компьютерной программы какую дальнейшую тактику ведения пациента автор считает наиболее целесообразной?

### **Заключение**

Диссертационная работа Шевцовой Вероники Ивановны «Комплексная методика ранней диагностики и профилактики ХОБЛ на основе анализа содержания в сыворотке неспецифических маркеров», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология, выполненная автором под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Зуйковой Анны Александровны, является законченной научно-квалификационной работой, предлагающей новое решение актуальной задачи практического здравоохранения – использование автоматизированного расчета вероятности развития заболевания на основе данных опросника и определения уровня цинка в ранней диагностике ХОБЛ.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне полученных результатов, а также с учетом их практической значимости диссертационная работа Шевцовой В. И. полностью соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного



Официальный оппонент  
заведующая кафедрой общей врачебной практики  
(семейной медицины), декан факультета  
послевузовского образования  
ФГБОУ ВО "Первый Санкт-петербургский  
государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,  
главный внештатный специалист по общей  
врачебной практике (семейной медицине)  
Ленинградской области,  
доктор медицинских наук, профессор

Министр - Наталья Леонидовна Шапорова

Адрес 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8  
Телефон: (812) 338 6697  
Адрес сайта <http://1spbgmu.ru>  
Электронная почта: [ovp1med@mail.ru](mailto:ovp1med@mail.ru)

Подпись д.м.н., профессора Шапоровой Н.Л. заверяю  
Начальник управления кадров  
и гражданской защиты  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.И. Павлова  
Минздрава России

27.04.18



Key

Коцур В.В.