

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор



Т.А. Демура

20 24 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Клинико-инструментальные и лабораторные маркеры ранней диагностики пневмонии и оптимизация стартовой терапии у детей дошкольного возраста» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Хигер Алёна Юрьевна, 1995 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2019 году по специальности «Педиатрия».

В 2022 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2043/Ао выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2024 году.

С 2023 года работает в должности врача-пульмонолога пульмонологического отделения Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научный руководитель:

Малахов Александр Борисович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клинико-инструментальные и лабораторные маркеры ранней диагностики пневмонии и оптимизация стартовой терапии у детей дошкольного возраста», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Хигер А.Ю. на тему «Клинико-инструментальные и лабораторные маркеры ранней диагностики пневмонии и

оптимизация стартовой терапии у детей дошкольного возраста» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на высоком методическом уровне. Автор провел глубокое исследование с анализом и оценкой микробиома дыхательных путей у детей дошкольного возраста с внебольничной пневмонией (ВП), сравнил результаты экспресс-диагностики с данными микробиома, выделил факторы риска тяжелого течения ВП у детей дошкольного возраста, сравнил диагностическую значимость лучевой диагностики и ультразвукового исследования (УЗИ) легких и оптимизировал стартовую терапию пациентов с ВП на догоспитальном этапе. Работа также включает освещение вопросов профилактики тяжелого течения ВП путем оценки прогноза утяжеления течения заболевания, основанного на наличии факторов риска у пациента. Диссертационная работа может быть признана законченным трудом, соответствующим требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность исследования не вызывает сомнений как с научной, так и с практической точки зрения, поскольку своевременная постановка диагноза благодаря новым методам лабораторной и инструментальной диагностики позволит избежать развития осложнений и тяжелого течения заболевания, а ранняя верификация возбудителя значительно упростят подбор антибактериальной терапии и сократят количество койко-дней в стационаре. Причины, обуславливающие прогрессирование заболевания в тяжелое течение, до сих пор до конца неясны. По данным зарубежных и отечественных исследований предполагается, что тяжесть течения пневмонии может быть связана с множеством факторов: эпидемиологических, демографических или микробиологических. В последние несколько лет все большее внимание уделяется УЗИ легких во всем мире. Наиболее эффективно и достоверно УЗИ легких у детей дошкольного возраста, в связи с тонкой грудной клеткой и отсутствием выраженного мышечного каркаса, что позволяет ультразвуковым лучам более глубоко и точно диагностировать

наличие патологических изменений. Однако, данных о достоверности данного метода диагностики у детей с ВП и особенностях визуализации в настоящий момент недостаточно. Согласно последним клиническим рекомендациям по лечению ВП у детей показан эмпирический подбор антибактериальной терапии, при наличии наиболее вероятной бактериальной этиологии. Учитывая высокий рост резистентности возбудителей, рекомендуются высокие дозы антибактериальных препаратов. Однако, зачастую терапия на догоспитальном этапе неэффективна и приводит к госпитализации в стационар. Сведения о причинах неэффективности антибактериальной терапии на амбулаторном этапе в последние 2 года отсутствуют. Таким образом, исследование новых методов лабораторной и инструментальной диагностики для быстрой постановки диагноза и предотвращения тяжелого течения заболевания остается актуальным направлением.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, осуществлении анализа, обобщении и научном обосновании полученных результатов. Автором сформулированы цель и задачи, определены материалы и методы исследования, проведен обзор имеющейся отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. С участием автора определены группы наблюдения с учетом всех критериев включения и невключения, создан дизайн исследования. Автор принимал личное участие в наборе пациентов (n=431, из них 291 – ретроспективный анализ, 140 – проспективный анализ) и в наборе материала (сбор анамнеза, физикальный осмотр, результаты лабораторно-инструментальной диагностики) данные на всех этапах для всех видов исследований. Автором лично осуществлены курация всех пациентов, включая диагностику и лечение заболевания, а также сбор и интерпретация всех лабораторно-инструментальных данных (ОАК, СРБ, бактериология мокроты, вирусная панель, исследование уровня АТ IgM, IgG к M. Pneumonia, Cl. Pneumonia, экспресс-диагностика (ПЦР) пневмококка и гемофильной

палочки в биологических жидкостях (кровь, моча, мокрота) рентген/ КТ ОГК, ультразвуковое исследование легких). В работе автором лично осуществлены аналитический и статистический анализ, подготовка основных публикаций по теме диссертации, представление результатов исследования на конференциях.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на достаточном объеме исследований. Ретроспективный анализ включал анализ 291 истории болезни пациентов от 0 до 7 лет с внебольничной пневмоний за 2020-2022 годы. На основании анализа историй болезни были выделены основные факторы риска тяжелого течения, которые оценивались исходя из риска возникновения осложнений ВП и необходимости госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (n=63). Для проспективного анализа микробиома дыхательных путей, достоверности новых методов экспресс-диагностики пневмококка и гемофильной палочки, а также определения чувствительности и специфичности ультразвукового исследования легких с данными лучевой диагностики была набрана группа 140 человек в возрасте от 0 до 7 лет за 2022-2023 годы. В проспективном анализе эффективности проводимой антибактериальной терапии на догоспитальном этапе приняли участие 40 человек также в возрасте от 0 до 7 лет. Для оценки результатов применялись стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. Описательные характеристики количественных показателей рассчитывались по всему традиционному набору: среднее значение (M), разброс данных или стандартное отклонение (SD), минимум (Min), максимум (Max), медиана (Me). Качественные переменные представлялись в виде числа наблюдений и доли от общего числа пациентов (в процентах %). Эпидемиологические показатели включали заболеваемость, распространенность, атрибутивные и относительные риски. Оценка прогностической значимости регрессионного уравнения осуществлялась по средствам ROC анализа с оценкой площади под кривой (AUC ROC),

стандартной ошибки с 95% доверительным интервалом, достоверности, индекса Йодена и точки отсечения по каждому фактору. Для оценки устойчивости системы был проведен сравнительный анализ оценочных кривых (Precision-Recall curve). Критерием выбора для обработки качественных независимых переменных служил – критерий χ^2 (хи-квадрат); односторонний точный метод Фишера для четырех полных таблиц, достоверность ($p < 0,05$) и непараметрическим методом Манна – Уитни ($p < 0,05$).

Все полученные клинические и лабораторные данные вводились в электронные таблицы для хранения и статистической обработки информации.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

На большой популяции пациентов с внебольничной пневмонией оценены факторы риска тяжелого течения пневмонии у детей дошкольного возраста с учетом анализа заболевания, жизни, преморбидного фона, догоспитальной терапии.

Проведена сравнительная характеристика показателей ультразвуковой и лучевой диагностики легких с анализом оценки достоверности.

Проведен анализ микробиома дыхательных путей в зависимости от возраста детей у пациентов с инфекционными заболеваниями нижних дыхательных путей; оценена корреляция с тяжестью течения пневмонии, а также с анамнезами жизни и заболевания пациента за 2022-2023 годы.

Проведен анализ специфичности и чувствительности новых методов экспресс-диагностики пневмококка и гемофильной палочки для установления спектра возбудителей пневмонии и подтверждения ее бактериальной этиологии.

Проведен анализ приверженности к антибактериальной терапии на амбулаторном этапе, а также оценка причин, влияющих на её эффективность, на основании чего был оптимизирован комплекс стартовой терапии на догоспитальном этапе.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Определена чувствительность и достоверность ультразвуковой диагностики легких у детей с внебольничной пневмонией 0-7 лет, что позволило усовершенствовать раннюю диагностику внебольничной пневмонии и повысить эффективность контроля терапии, как на госпитальном, так и на догоспитальном этапах.

Проведен анализ микробиома дыхательных путей у детей с ВП, а также определена достоверность новых методов экспресс-диагностики пневмококка и гемофильной палочки. Полученные результаты позволили внедрить некоторые из методов экспресс-диагностики в план обследования пациентов для установления спектра возбудителей пневмонии и подтверждения ее бактериальной этиологии.

Проведена оценка эффективности антибактериальной терапии ВП на амбулаторном этапе с учетом приверженности к лечению родителей пациентов. На основании полученных результатов проведена оптимизация стартовой терапии на амбулаторном этапе и разработаны рекомендации для практикующих специалистов по повышению приверженности родителей к терапии.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Полученные в исследовании данные позволили дополнить имеющуюся информацию об основных возбудителях внебольничной пневмонии у детей дошкольного возраста, а именно об особенностях микробиома нижних дыхательных путей за 2022-2023 годы, оценены основные лабораторные показатели маркеров острого воспаления на фоне течения ВП с тяжелым и нетяжелым течением. Проведена сравнительная оценка достоверности ультразвукового исследования легких с данными лучевой диагностики. Разработаны критерии оценки высокого риска реализации тяжелого течения ВП, что может своевременно оценить риски и предотвратить утяжеление течения заболевания и развитие осложнений. Предложены рекомендации по

оптимизации антибактериальной терапии на догоспитальном этапе и увеличении приверженности к терапии родителей.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения выводы и рекомендации диссертации внедрены в лечебный процесс пульмонологического отделения Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 490 от 16.09.2024 г.

Основные научные положения выводы и рекомендации диссертации внедрены также в учебный процесс кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени И.М. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Педиатрия» по направлению подготовки 31.05.01 «Лечебное дело». Акт № 500 от 16.09.2024 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Клинико-инструментальные и лабораторные маркера ранней диагностики пневмонии и оптимизации стартовой терапии у детей дошкольного возраста» (исполнитель – Хигер Алёна Юрьевна), выписка из протокола № 25-52 заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 08.12.2022 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация соответствует шифру научной специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты диссертационной работы соответствуют области исследования специальности, а именно пункту 3 специальности 3.1.21. Педиатрия: «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими

рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности».

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 1 иная публикация по теме диссертационного исследования, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных (Scopus):

- 1) Седова А.Ю., Малахов А.Б., Шахназарова М.Д., Колосова Н.Г., Таран А.М., Манукян А.В., Мегерян М.М., Шишова А.В., Алексакова Н.В. Факторы риска тяжелого течения внебольничной пневмонии у детей раннего и дошкольного возраста. // Медицинский Совет. – 2024. - №1. – С. 282-292. [ВАК, RSCI, Scopus]
- 2) Седова А.Ю., Малахов А.Б., Алексакова Н.В., Колосова Н.Г., Матвеева Н.Г., Гребенева И.В., Денисова В.Д., Миронова А.К. Ультразвуковое исследование легких в дифференциальной диагностике внебольничной пневмонии у детей. // Вопросы практической педиатрии. – 2024. - №19(3). – С. 122–131. [ВАК, Scopus]
- 3) Малахов А.Б., Бережанский П.В., Власова А.В., Шубина Ю.Ф., Гутырчик Т.А., Анджель А.Е., Седова А.Ю., Асалханова С.Б. Опыт использования синдромальных подходов к диагностике респираторных инфекций. // Вопросы практической педиатрии. – 2023. - №18(5). – С. 27–33. [ВАК, Scopus]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

- 1) Малахов А.Б., Седова А.Ю., Колосова Н.Г., Бережанский П.В., Гутырчик Т.А. Вирусные и бактериальные поражения легких у детей, алгоритмы диагностики и терапии. // Consilium Medicum. – 2023. - №25(8). – С. 505–511. [ВАК, RSCI] – обзорная статья

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

- 1) Седова А.Ю., Алексакова Н.В., Желанникова А.В., Колосова Н.Г., Малахов А.Б., Денисова В.Д., Гребенева И.В., Матвеева Н.Г. Новые возможности в ранней диагностике внебольничной пневмонии у детей. Международная XVIII Научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», Посвященная 191-летию со дня рождения основателя учреждения кафедры и клиники детских болезней в Московском императорском университете, профессора, Тольского Николая Алексеевича // Сборник тезисов под ред. Н.А. Геппе - М.: 2023 – С. 36.
- 2) Седова А.Ю., Таран А.М. Факторы риска развития внебольничной пневмонии у дошкольников. Материалы Четвертой научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием Четвертого Всероссийского педиатрического форума студентов и молодых учёных с международным участием «Виртуоз педиатрии». // Российский педиатрический журнал. – М.: Медицина, 2023. - Т. 26. Приложение 2.- С. 78.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) Седова А.Ю. Алгоритм УЗИ-диагностики пневмонии детей с позиции этиологии / Научный дайджест: сообщения молодых ученых по актуальным публикациям 2021-2023 гг. Научно-практическая конференция. XII Международный Образовательный Косенсус по респираторной медицине в педиатрии (7-9 июля 2023 г., Владимир);
- 2) Седова А.Ю., Алексакова Н.В., Желанникова А.В., Малахов А.Б. Возможности ультразвуковой диагностики при поражении легких у детей / Международная XVIII Научно-практическая конференция «Совершенствование

педиатрической практики. От простого к сложному», Посвященная 191-летию со дня рождения основателя учреждения кафедры и клиники детских болезней в Московском императорском университете, профессора, Тольского Николая Алексеевича (23-24 ноября 2023г., Москва);

3) Седова А.Ю., Малахов А.Б. Трудный диагноз при поражении легких у детей раннего возраста / Научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 100-летию со дня рождения профессора Н.А. Тюрина. «Храним традиции и развиваем технологии» (17 мая 2023 г., Москва);

4) Седова А.Ю., Таран А.М. Факторы риска развития внебольничной пневмонии у дошкольников / Четвертая научно-практическая конференция студентов и молодых учёных с международным участием Четвертого Всероссийского педиатрического форума студентов и молодых учёных с международным участием «Виртуоз педиатрии» (15-19 мая 2023 г., Москва).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Хигер Алёны Юрьевны «Клинико-инструментальные и лабораторные маркеры ранней диагностики пневмонии и оптимизация стартовой терапии у детей дошкольного возраста» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

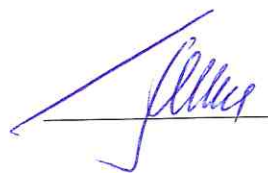
Заключение принято на заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 32 чел.

Результаты голосования: «за» — 32 чел., «против» — 0 чел., «воздержалось» — 0 чел., протокол № 2 от «17» октября 2024 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой
детских болезней Клинического института
детского здоровья имени Н.Ф. Филатова
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



Н.А. Геппе