

«УТВЕРЖДАЮ»

проректор по научной работе Государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего профессионального образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, доктор биологических наук



Д.В. Ребриков

2016г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы

Вершининой Марии Вячеславовны

**на тему «Бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани:
клинико-патогенетическое обоснование принципов диагностики и лечения»,
представленную к защите на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальностям
14.01.25 - пульмонология, 14.01.04 - внутренние болезни**

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Частота выявления в популяции недифференцированных вариантов дисплазии соединительной ткани составляет около 30% и имеет тенденцию к дальнейшему росту. Несмотря на большое количество публикаций, в том числе научного характера, проблема патологии органов дыхания при дисплазии соединительной ткани до сих пор полностью не раскрыта. Сохраняются разночтения при выборе диагностических критериев дисплазии соединительной ткани, термин «бронхолегочный синдром» имеет разное смысловое значение, изменения классификационных и терминологических подходов не опираются на результаты доказательных исследований. В результате неопределенности методологических подходов создается ложное впечатление о малой значимости проблемы патологии органов дыхания при дисплазии соединительной ткани, а сама концепция дисплазии соединительной ткани практически неизвестна

специалистами по респираторной медицине. В связи с этим, комплексное рассмотрение проблемы, включающее как выделение факторов риска развития бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани и его ведущих клиничко-функциональных и рентгенологические составляющих, так и разработку и апробацию технологии медицинской реабилитации пациентов с различными вариантами диспластикозависимого бронхолегочного синдрома, придает работе диссертанта особую актуальность. Исследовательская работа М.В. Вершининой, построенная по строгому протоколу с соблюдением принципов доказательной медицины, представляется весьма своевременной, а внедрение полученных автором результатов открывает определенные перспективы для совершенствования оказания медицинской помощи больным с дисплазией соединительной ткани, как врачом-пульмонологом, так и врачом-терапевтом.

Научная новизна полученных результатов и основных выводов, сформулированных в диссертационной работе

Научная новизна исследования заключается в том, что автором впервые на основе анализа клиничко-функциональных, анамнестических, рентгенологических и молекулярно-генетических данных, полученных при обследовании репрезентативной выборки пациентов молодого возраста, сформулировано понятие и определена частота встречаемости бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани как совокупности клинических и параклинических симптомов, отражающих воздействие различных проявлений дисплазии соединительной ткани на систему органов дыхания.

Впервые у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани определена частота встречаемости и дана характеристика таких факторов риска развития хронической бронхолегочной патологии как курение, острые респираторные инфекции, оказание респираторной поддержки в периоде новорожденности, изменения вегетативного тонуса, особенности психоэмоционального состояния, носительство мутантных аллелей генов матричных металлопротеиназ ММП1 (-1607insG), ММП9 (С-1562Т).

Автором определены и апробированы классификационные подходы, позволившие выделить бронхитический, буллезный, торакодифрагмальный и гипервентиляционный клинические варианты бронхолегочного синдрома и дать их клиничко-патогенетическое описание с учетом предиктивного значения различных экзогенных и эндогенных факторов.

В данной работе посредством высокоразрешающих методов определена рентгенологическая семиотика бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани, в том числе уточнена частота встречаемости буллезной эмфиземы у лиц молодого возраста. Приоритетными являются данные о том, что не менее 75% пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом имеют признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, преимущественно выраженной (прогностически неблагоприятной) формы, а также более высокую частоту встречаемости носительства мутантных аллелей генов матриксных металлопротеиназ ММП1 (-1607insG), ММП9 (C-1562T). Впервые показано отсутствие клинически значимых ассоциаций между фактом возникновения первичного спонтанного пневмоторакса и носительством мутантных аллелей генов системы антипротеазных ингибиторов PIZ и PIS. Впервые рассчитан риск возникновения и рецидивирования первичного спонтанного пневмоторакса в зависимости от наличия фенотипических и молекулярно-генетических критериев дисплазии соединительной ткани. Морфологические изменения в резектатах легких у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом были изучены и сопоставлены с клиническими данными с позиций наследственного поражения соединительной ткани. Изучение клинико-морфологических параллелей позволило уточнить патогенетические механизмы формирования различных видов эмфиземы легких у пациентов с дисплазией соединительной ткани и впервые доказать этиологическую значимость дисплазии соединительной ткани в становлении и развитии буллезной эмфиземы легких и первичного спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста. Впервые были установлены клинические, рентгенологические и морфологические эквиваленты эпизода спонтанного пневмоторакса, не диагностированного ранее вследствие малосимптомного или бессимптомного течения. Являются приоритетными данные об особенностях этиологических факторов, механизмов становления, а также клинико-функциональных и рентгенологических проявлениях хронического бронхита и центриацинарной эмфиземы у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. Впервые факторы, определяющие реабилитационный потенциал пациентов с дисплазией соединительной ткани, определены в зависимости от клинического варианта бронхолегочного синдрома, что позволило разработать, апробировать и доказать эффективность персонализированной технологии медицинской реабилитации.

Практическая значимость полученных результатов

Определены особенности и выявлены закономерности становления различных клинических вариантов бронхолегочного синдрома у пациентов с дисплазией соединительной ткани, составившие методологическую основу для построения персонифицированной диагностической и терапевтической тактики.

Сопоставление клинических данных и результатов морфологического исследования резектатов легочной ткани, позволило уточнить этиологию и патогенез различных видов эмфиземы легких у лиц молодого возраста. Получены доказательства этиологической значимости наследственных нарушений соединительной ткани в генезе спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста, что может существенно изменить представления научной общественности о первичном характере данного состояния.

В практической деятельности основные положения исследования могут быть востребованы врачами-терапевтами, врачами общей практики, врачами-пульмонологами и торакальными хирургами при оказании первичной и специализированной медицинской помощи пациентам с дисплазией соединительной ткани, обеспечивая оптимальную тактику ведения пациентов и преемственность между врачами различных специальностей. Полученные результаты обосновывают направления скринингового обследования пациентов с дисплазией соединительной ткани для выявления и коррекции факторов риска, а также для диагностики субклинических форм поражения органов дыхания. Наличие фактических данных, подтверждающих роль дисплазии соединительной ткани в определении прогноза возникновения и рецидивирования первичного спонтанного пневмоторакса, позволяет рассчитать индивидуальный риск, который целесообразно учитывать при выборе метода хирургического пособия в конкретной клинической ситуации. На основе теоретических положений концепции разработана и успешно апробирована технология медицинской реабилитации, включающая типовые программы для каждого клинического варианта бронхолегочного синдрома и обеспечивающая персонифицированный подход к процессу лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций

Достоверность исследования определяется дизайном исследования с точно сформулированными критериями включения и исключения, репрезентативностью выборки, наличием групп сравнения. Использовались адекватные современные

методы исследования, проводилась корректная статистическая обработка данных с использованием современных компьютерных программ. Выводы диссертационного исследования логично вытекают из изложенного в работе материала и отражают ее содержание. Практические рекомендации сформулированы четко, конкретно, их применение возможно как в работе врача-пульмонолога, так и в работе терапевта и врача общей практики. По теме диссертации опубликовано 24 статьи в журналах, рекомендованных ВАК. Работы полностью отражают содержание диссертации, основные положения, выносимые на защиту и выводы.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, главы обсуждения результатов исследования, заключения, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и четырех приложений. Диссертация изложена на 279 страницах текста, иллюстрирована 50 таблицами, 50 рисунками. Библиографический указатель включает 331 источник, в том числе 166 публикаций зарубежных авторов.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования внедрены в практику ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФМБА России (644033, г. Омск, ул. Красный путь, 127; тел. (3812) 23-6387, <http://www.zsmc-fmba.ru>, БУЗОО ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (620039, г. Екатеринбург, ул. XXII Партсъезда, 50; тел. (343) 33-34463, <http://www.urniif.ru>), Клиники ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, тел. (3812) 65-5670, <http://www.omsk-osma.ru>). Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней и семейной медицины ПДО ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также на кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты исследования необходимо широко внедрять в работу врачей-пульмонологов, врачей-терапевтов и врачей общей практики, оказывающих как первичную, так и специализированную медицинскую помощь пациентам с

дисплазией соединительной ткани. Выводы и данные на их основе практические рекомендации относительно прогноза течения первичного спонтанного пневмоторакса у пациентов с дисплазией соединительной ткани, могут быть внедрены в работу отделений торакальной хирургии для определения тактики ведения пациентов. Результаты работы окажутся также востребованы в медицинских учреждениях, осуществляющих восстановительное лечение пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы требует широкого внедрения ее результатов в образовательный процесс, прежде всего при обучении врачей на циклах повышения квалификации, в том числе в клинической ординатуре, по специальностям «пульмонология», «терапия», «общая врачебная практика (семейная медицина)».

Заключение

Диссертационная работа Вершининой Марии Вячеславовны «Бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани: клинко-патогенетическое обоснование принципов диагностики и лечения» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема разработки диагностического подхода и обоснования персонифицированной терапевтической тактики оказания медицинской помощи пациентам с бронхолегочным синдромом при дисплазии соединительной ткани для повышения эффективности лечебных, профилактических и реабилитационных мероприятий, что имеет важное социально-экономическое значение для развития медицинской науки, а именно для пульмонологии и внутренних болезней. Диссертационная работа Вершининой М.В., выполненная в ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России при консультировании доктора медицинских наук, профессора Л.М. Гринберга и доктора медицинских наук, профессора Г.И. Нечаевой, соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор заслуживает присуждения ему искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.25 - пульмонология и 14.01.04 - внутренние болезни.

Отзыв на диссертацию и автореферат составлен доктором медицинских наук, профессором А.Г. Чучалиным и доктором медицинских наук, профессором З.Р. Айсановым.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета и кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 8 от 10.12.2015 г.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Александр Григорьевич Чучалин

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. Тел./факс (495) 465-52-64.
Электронная почта: pulmo-fmba@mail.ru.

Профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Заурбек Рамазанович Айсанов

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. Тел./факс (495) 433-71-33.
Электронная почта: aisarov@mail.ru.

