

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Харитоновна Михаила Анатольевича на диссертационную работу Вершининой Марии Вячеславовны «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 и связь с планами медицинской науки.

Все большее место в структуре внутренней патологии занимают недифференцированные варианты нарушений соединительной ткани, которые в отечественной литературе принято обозначать термином «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ). Поэтому они все больше вызывают пристальный интерес исследователей. За последние 15-20 лет существенно выросло количество работ, посвященных кардиологическим аспектам дисплазии соединительной ткани, прежде всего в связи с вероятностью развития патологии клапанного аппарата и фатальных нарушений ритма.

Многие исследователи отмечают, что для дисплазии соединительной ткани характерно одновременное наличие целого комплекса проявлений, отражающих поражение различных органов и систем. Несмотря на то, что большинство проявлений дисплазии соединительной ткани, носят, казалось бы, вполне доброкачественный характер, комплексное воздействие и взаимовлияние проявлений дисплазии соединительной ткани приводят к существенным функциональным расстройствам различных органов и систем, что приводит к снижению качества жизни пациентов.

Накопление генетического груза особенно заметно при обследовании выборок лиц молодого возраста, в том числе подлежащих призыву на военную службу. Отсутствие единого методологического подхода в оценке проявлений дисплазии соединительной ткани не позволяет воспринимать данное состояние как отдельную нозологическую форму и учитывать ее наличие в соответствующей нормативной и регламентирующей документации при проведении медицинских осмотров.

Автор рецензируемой работы сделала большой шаг на пути признания концепции дисплазии соединительной ткани именно в аспекте полиморбидной патологии с разнородными взаимоотношающимися проявлениями со стороны различных органов и систем. Изначально поставленная цель работы – изучение респираторных проявлений дисплазии соединительной ткани – по мере получения результатов исследования расширилась до анализа совокупного воздействия проявлений дисплазии соединительной ткани со стороны других органов и систем: нервной вегетативной, сердечно-сосудистой и опорно-двигательного аппарата, что вывело работу за рамки одной научной специальности.

Автор пошла по пути создания конкретных рекомендаций для практического здравоохранения, что закономерно повлекло за собой дальнейшую персонификацию терапевтического подхода к больным с ДСТ в соответствии с фенотипом пациентов, их психологическими особенностями и приверженностью к лечению. В этом отношении рецензируемое диссертационное исследование не только актуально, но и полностью соответствует современным тенденциям развития медицинской науки.

Новизна научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование базируется на оригинальной гипотезе, расширяющей традиционные представления о влиянии наследственно обусловленных нарушений соединительной ткани только на состояние респираторной системы.

Согласно концепции исследования бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани не ограничивается клиническими проявлениями нарушения структуры и функции органов дыхания, а представляет собой совокупность как клинических симптомов, так и субклинических признаков, отражающих комплексное воздействие различных проявлений дисплазии соединительной ткани на респираторную систему.

Разработанный на основе математического анализа классификационный подход позволил автору выделить четыре варианта бронхолегочного синдрома

при ДСТ, представляющих собой разные виды клинической реализации генетических дефектов соединительной ткани, прямо или опосредованно определяющих структуру и функцию респираторной системы: бронхитический, буллезный, торакодифрагмальный и гипервентиляционный.

В ходе исследования получен ряд новых фактов, имеющих приоритетный характер. Так, впервые посредством высокоразрешающих методов определено, что частота встречаемости апикальных булл у лиц молодого возраста с признаками дисплазии соединительной ткани составляет около 25%. Учитывая, что субплевральные буллы являются потенциальным субстратом развития спонтанного пневмоторакса, данный факт имеет большое значение для составления протоколов обследования, в том числе и лиц призывного возраста.

Несомненно, новыми являются данные о том, что не менее 75% пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом имеют признаки недифференцированной ДСТ, а также более высокую частоту встречаемости носительства мутантных аллелей генов матриксных металлопротеиназ. В то же время автор впервые убедительно демонстрирует отсутствие клинически значимых ассоциаций между фактом возникновения первичного спонтанного пневмоторакса и дефицитом альфа1-антитрипсина, что свидетельствует о минимальном участии антипротеазной системы в создании условий для развития острых и хронических дефектов воздухопроводящих путей.

Большое научное значение имеет морфологическая часть работы, в которой автор выявила и проанализировала клинико-морфологические параллели у пациентов с буллезной эмфиземой, получила ряд фактов, которые, несомненно, вносят вклад в развитие фундаментальных представлений о патогенезе эмфиземы вообще.

С помощью патоморфологических исследований автору удалось выявить морфологические эквиваленты бессимптомного эпизода спонтанного пневмоторакса и высказать предположение о частоте встречаемости этого феномена. Представляет несомненный научный интерес и часть работы, посвященная анализу проявлений хронического бронхита и механизмов его станов-

ления у лиц молодого возраста, что позволяет изучить проблему с ранних, по сути доклинических, форм заболевания.

По сути, впервые, автор в основу выбора реабилитационных мероприятий для конкретного больного предложила клинический вариант бронхолегочного синдрома при ДСТ, что в результате привело к повышению эффективности реабилитационно-восстановительного лечения за счет разработки комбинированных программ, состоящих из специфических (таргетных) методов и средств реабилитации.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации

В ходе диссертационного исследования автором получены новые знания фундаментального характера, касающиеся этиологических и патогенетических аспектов респираторных проявлений дисплазии соединительной ткани, на основе которых разработаны практические рекомендации сугубо прикладного характера.

Полученные результаты обосновывают направления обследования пациентов с ДСТ для выявления и коррекции факторов риска, а также субклинических форм поражения органов дыхания.

Проведенное автором сопоставление клинических данных и результатов морфологического исследования резецированных участков легочной ткани позволило уточнить этиологию и патогенез различных видов эмфиземы легких у лиц молодого возраста. Благодаря этому получены доказательства этиологической значимости наследственных нарушений соединительной ткани в генезе спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста, что существенно влияет на имеющиеся представления медицинского сообщества о первичном (идиопатическом) характере данного состояния. Данные факты о роли ДСТ в возникновении и рецидивировании спонтанного пневмоторакса позволяют рассчитать индивидуальный риск при выборе метода хирургического пособия в каждой конкретной клинической ситуации.

Поэтому основные положения настоящего исследования могут быть востребованы в практической деятельности врачами-терапевтами и общей

практики, пульмонологами и торакальными хирургами при оказании первичной и специализированной медико-санитарной помощи пациентам с ДСТ, обеспечивая оптимальную тактику ведения пациентов и преемственность между врачами различных специальностей.

Можно констатировать, что М.В. Вершинину отличает глубокий клинический подход и понимание нужд современного практического здравоохранения. Предложенные ей рекомендации конкретны и вполне выполнимы на амбулаторном и стационарном этапах лечения.

Реализация и апробация результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 46 работ, в том числе 24 статьи в журналах, входящих в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук». Работы соответствуют положениям, выносимым на защиту и выводам работы.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены более чем на 30 конференциях (из них 4 международных - Европейского респираторного общества), в том числе на I Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (Омск, 2005), XVI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания / II Конгрессе Евроазиатского респираторного общества (Санкт-Петербург, 2006), VII Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2006), III Конгрессе Евроазиатского респираторного общества (Астана, Казахстан, 2007), II Всероссийской конференции «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (Омск, 2007), XVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Екатеринбург, 2008), XIX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2009), XX Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2010); XVIII Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2011), VI Национальном Конгрессе терапевтов (Москва, 2011), 21-м Конгрессе Европейского респираторного общества (Амстердам, Нидерланды, 2011), XXI Национальном конгрессе по болезням орга-

нов дыхания (Уфа, 2011), 22-м Конгрессе Европейского респираторного общества (Вена, Австрия, 2012); XXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2012), 23-м Конгрессе Европейского респираторного общества (Барселона, Испания, 2013); XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013), V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (Омск, 2013); IV Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2013), XXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2014); V Всероссийской конференции с международным участием «Пути совершенствования оказания медицинской помощи детям с дисплазией соединительной ткани» (Санкт-Петербург, 2014); IX Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2014); VI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (Омск, 2015); 25-м Конгрессе Европейского респираторного общества (Амстердам, Нидерланды, 2015).

Результаты работы имеют большой потенциал для внедрения в работу врачей первичного звена и специалистов-пульмонологов, торакальных хирургов, морфологов, реабилитологов. 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.

Следует отметить, что полученные автором данные достаточно универсальны, поэтому перечень медицинских организаций и образовательных учреждений, в которых можно было бы рекомендовать внедрение результатов рецензируемой работы, может быть существенно расширен.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность исследования определяется наличием хорошо продуманного протокола исследования, наличием групп сравнения, корректной математической обработкой полученных данных. Протокол исследования получил одобрение местного локального комитета.

Автор в качестве цели исследования определила разработку диагностического подхода, обоснование персонифицированной терапевтической тактики оказания медицинской помощи пациентам с бронхолегочным синдромом при ДСТ для повышения эффективности лечебных, профилактических и реабилитационных мероприятий

Для решения поставленных задач было запланировано три этапа исследования. На 1 этапе были проведены скрининговые клиничко-функциональные и лабораторные исследования 625 человек: 305 молодых лиц (студентов) с ДСТ и 320 практически здоровых людей без ДСТ (группа сравнения).

На 2 этапе проводилось определение роли ДСТ в генезе буллезной эмфиземы и спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста на базе отделения торакальной хирургии БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.» г. Омска (первый исследовательский центр) и хирургической клиники Свердловского областного легочного центра г. Екатеринбурга (второй исследовательский центр). За период с 2009 по 2014 год в обоих центрах включено в исследование 642 пациента с первичным спонтанным пневмотораксом: 482 лица с ДСТ и 160 человек без признаков патологии соединительной ткани. По единому алгоритму оценивались частота встречаемости ДСТ и рассчитывался риск возникновения эпизода СП.

На 3 этапе проводилась разработка и оценка эффективности реабилитационных программ для пациентов с бронхолегочным синдромом ДСТ на базе

центра ДСТ и отделения восстановительной терапии ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России в г. Омске. В исследование реабилитационного этапа было включено 174 пациента с ДСТ в возрасте 18-40 лет. Критерии отбора пациентов соответствовали критериям включения и исключения на предыдущих этапах.

В работе использованы стандартные общеклинические и современные оригинальные лабораторные методы исследования, включая молекулярно-генетические, современные методы инструментальной функциональной и лучевой диагностики, морфологические исследования (макроскопически на параллельных срезах, а затем микроскопически в гистотопографических срезах).

В частности, определялись концентрация альфа1-антитрипсина в сыворотке крови, полиморфноядерная нейтрофильная эластаза и интерлейкин 8 в индуцированной мокроте, проводилась интегральная оценка активности процессов свободнорадикального окисления путем определения показателей общей окислительной способности и общей антиоксидантной способности сыворотки крови. Молекулярно-генетические исследования включали изучение распределения аллельных вариантов детерминант генов матриксных металлопротеиназ, ингибитора матриксных металлопротеиназ и др. генов после выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови.

Таким образом, масштаб и объем исследования, общее количество обследованных лиц, примененный набор разнообразных самых современных методов обследования полностью обеспечивают получение статистически достоверных выводов.

Статистический анализ полученных данных проводился на основе пакетов прикладных программ STATISTICA 6.0, SPSS 10.05. Автор применила все современные методы параметрической и непараметрической статистики в соответствии с международными рекомендациями. Во всех процедурах анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05. Поэтому можно говорить о высоком методическом уровне работы и достоверности представленных в диссертации материалов.

Объем выполненного исследования позволил обосновать основные научные положения. Они достаточно полно обосновываются выводами. В сво-

ей совокупности выводы и положения позволяют считать, что цель, поставленная автором в исследовании, достигнута в полном объеме.

Структура и содержание диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 279 страницах печатного текста. Работа написана хорошим научным языком, отличается логичностью, методичным последовательным изложением материала в соответствии с поставленными задачами. Несмотря на большой по объему иллюстративный материал (50 таблиц и 50 рисунков), он представлен наглядно, легок для восприятия данных. К достоинству работы следует отнести включение в структуру текста клинических примеров, иллюстрирующих принципы диагностики клинических вариантов дисплазии соединительной ткани.

Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, в котором приведена концепция исследования, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 165 отечественных и 166 зарубежных источников, и четырех приложений с программами реабилитации для каждого варианта бронхолегочного синдрома при ДСТ.

В разделе «Введение» обосновывается актуальность диссертационной работы, показана степень разработанности темы, сформулирована цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту.

Первая глава обзор литературы написана хорошим языком, легко читается. Автор показывает современные представления о патогенезе, диагностике и лечении патологии органов дыхания при дисплазии соединительной ткани, дает терминологические современные понятия ДСТ и классификационные подходы.

Вторая глава содержит описание используемых в диссертационной работе материалов и методов исследования. Приведенная характеристика выборки больных свидетельствует о ее репрезентативности. Методы

исследования и статистической обработки данных современны и адекватны целям и задачам работы.

Третья глава посвящена клинико-функциональным проявлениям патологии органов дыхания при дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста, описывается частота и структура клинических синдромов дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста. Дается подробная характеристика функционального состояния респираторной системы у лиц с дисплазией соединительной ткани и рентгенологическая семиотика поражения органов дыхания.

В четвертой главе описываются клинические варианты бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани, в зависимости от экзогенных и эндогенных факторов риска развития данного синдрома. Завершается глава разделом, дающим клинико-патогенетическую характеристику вариантов бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани.

Пятая глава целиком посвящена первичному спонтанному пневмотораксу как проявлению дисплазии соединительной ткани, в ней приводятся фенотипические маркеры ДСТ у пациентов с пневмотораксом. В специальных разделах приводятся данные молекулярно-генетических исследований и морфологических изменений резецированных участков легких после эпизода спонтанного пневмоторакса. Интересен раздел, посвященный клинико-морфологическому описанию эмфиземы легких и других изменений легочной паренхимы и плевры у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

В шестой главе описаны принципы медицинской реабилитации и профилактики бронхолегочного синдрома у лиц с ДСТ. Автор описывает экспертно-реабилитационные подходы с определением реабилитационного потенциала. В отдельном разделе автор приводит методы реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани и оценку эффективности предложенных реабилитационных программ.

Завершает каждую главу многоуровневый статистический, корреляционный и/или дискриминантный анализ полученных данных,

позволяющий утвердиться в научных результатах работы и подвести промежуточные итоги.

Седьмая глава «Обсуждение результатов» представляет собой общее резюме результатов собственных исследований с оценкой статистического анализа полученных данных и перспективой их внедрения и применения в системе практического здравоохранения. Интерпретация результатов исследования не вызывает возражений и оставляет место для продолжения научной дискуссии и дальнейшего научного поиска.

Диссертационная работа завершается заключением, выводами и практическими рекомендациями, логично вытекающими из основных материалов диссертации.

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают.

Автореферат изложен на 42 страницах. В него вошли основные результаты работы и выводы автора. Автореферат в целом отражает содержание работы

Замечания и вопросы по диссертации.

В автореферате и диссертации встречаются единичные орфографические и технические ошибки.

В ходе рецензирования работы выявлены некоторые замечания, не снижающие научную ценность проведенного исследования, в числе которых:

- в таблице 24 отсутствует показатель протеазного ингибитора, обсуждаемый в тексте;

- в приложении, в разделах рекомендуемой метаболической терапии не приведены конкретные фармакологические средства и схемы их применения, что, несомненно, повысило бы наглядность и ценность предлагаемой программы реабилитации.

Указанные замечания не уменьшают ценность проведенного исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

При изучении материалов диссертации возникли вопросы, требующие уточнения:

Вопросы к соискателю:

1. Методика определения полиморфизма генов матриксных металло-протеиназ достаточно трудоемка и не является рутинной, тем не менее, Вы строите расчет прогноза рецидива спонтанного пневмоторакса с учетом этого критерия. Поясните свое отношение к практической значимости определения генетических полиморфизмов для пациентов с дисплазией соединительной ткани.

2. В ходе своего исследования Вы не выявили недостаточности альфа1-антитрипсина. Уточните Вашу позицию о роли дисбаланса в системе протеазы-антипротеазы при дисплазии соединительной ткани вообще, и в генезе буллезной эмфиземы, в частности?

3. Результаты Вашего исследования свидетельствуют о низкой общей антиоксидантной способности организма молодых лиц с признаками дисплазии соединительной ткани. Поясните Ваше видение терапевтических подходов, направленных на повышение и стимуляцию системы антиоксидантной защиты у таких лиц?


Заключение

Диссертационная работа Марии Вячеславовны Вершининой на тему: «Бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани: клико-патогенетическое обоснование принципов диагностики и лечения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.25 –пульмонология, 14.01.04 - внутренние болезни, подготовленная под руководством доктора медицинских наук профессора Гринберга Льва Моисеевича и доктора медицинских наук профессора Нечаевой Галины Ивановны является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической проблемы пульмонологии и внутренних болезней - разработка диагностического подхода и обоснование персонифицированной терапевтической тактики оказания медицинской помощи пациентам с бронхолегочным синдромом при дисплазии соединительной ткани с целью повышения эффективности лечебных, профилактических и реабилитационных

мероприятий, что имеет важное социально-экономическое значение для развития медицинской науки.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Марии Вячеславовны Вершининой 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 медицинских наук, а автор заслуживает присуждения ей искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.25 - пульмонология и 14.01.04 - внутренние болезни.

29 января 2016 г.

Профессор 1 кафедры (терапии
усовершенствования врачей)
Федерального государственного бюджетного
военного образовательного учреждения
высшего образования
«Военно-медицинская академия имени
С.М. Кирова» МО РФ
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, д.6, лит. «Ж», тел. 8(812) 2923206
e-mail: micjul11@yandex.ru,
Заместитель главного пульмонолога МО РФ,
доктор медицинских наук
профессор  Михаил Анатольевич Харитонов

Подпись и контактные данные доктора медицинских наук, профессора
Харитонова Михаила Анатольевича удостоверяю

«03»  2016 г.



Заместитель начальника
отдела кадров ВМЕДА
подполковник медицинской службы
А. Цымбаленко