

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Вершининой Марии Вячеславовны
«Бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани: клинико-
патогенетическое обоснование принципов диагностики и лечения»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальностям 14.01.25 - пульмонология, 14.01.04 - внутренние болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) является одной из актуальных проблем внутренней медицины, что связано, прежде всего, с высокой распространенностью данного состояния и тенденцией к дальнейшему прогрессивному накоплению его признаков в популяции. Спектр клинических проявлений ДСТ весьма разнообразен, при этом он далеко не всегда укладывается в один из нозологически очерченных генетических синдромов, таких как синдром Марфана или Элерса-Данло. В подавляющем большинстве случаев у пациентов диагностируются так называемые недифференцированные или несиндромные формы ДСТ, проявляющиеся индивидуальным для каждого пациента сочетанием различных признаков наследственного поражения соединительной ткани. В научной литературе большое внимание уделяется изучению этиологических факторов ДСТ, диагностическим подходам, определению особенностей клинических проявлений прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы. Пульмонологические аспекты дисплазии соединительной ткани оставались менее изученными, а отсутствие единых методологических подходов не позволяло обосновать значение наследственных нарушений соединительной ткани для современной респираторной медицины. Между тем, сочетание различных легочных и внелегочных факторов, связанных с дисплазией соединительной ткани, создает уникальные условия для функционирования кардиореспираторной системы и может являться основой для формирования особых фенотипов заболеваний органов дыхания. Создание единой

концепции бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани, отражающей комплексное воздействие ее проявлений на систему органов дыхания, несомненно, является актуальной научной проблемой, решению которой и посвящена анализируемая диссертационная работа М.В. Вершининой.

Связь темы выполненной работы с планами соответствующих отраслей наук

В настоящее время все большее признание приобретает парадигма персонализированной медицины, в соответствии с которой тактика медицинских вмешательств осуществляется с учетом индивидуальных особенностей пациента. Концепция дисплазии соединительной ткани как особого генетически детерминированного конституционального типа создает возможность выбора диагностических, лечебных и профилактических вмешательств на основании анализа совокупности фенотипических критериев, доступных для оценки на любом этапе оказания медицинской помощи. Обращает на себя внимание и тот факт, что автор работы рассматривает бронхолегочный синдром в контексте полисистемных и полиорганных проявлений дисплазии соединительной ткани во всех их сложных взаимодействиях. Анализ комплексного воздействия коморбидных проявлений, обусловленных генетически детерминированными нарушениями соединительной ткани, также соответствует одному из основополагающих принципов клиники внутренних болезней, что делает работу М.В. Вершининой своевременной, актуальной и соответствующей тенденциям развития медицинской науки.

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций

Автором впервые определены и изучены пульмонологические аспекты ДСТ во всем разнообразии их проявлений и сочетаний с учетом взаимодействия с различными эндогенными и экзогенными факторами. Результаты исследования обосновывают использование термина бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани как

совокупности клинических и параклинических симптомов, отражающих комплексное воздействие различных проявлений дисплазии на систему органов дыхания. Дальнейшая структуризация составляющих бронхолегочного синдрома с применением метода клинико-морфологических сопоставлений позволила автору определить некоторые механизмы формирования эмфиземы легких у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Автор впервые описал клинико-функциональные проявления и лучевую семиотику бронхолегочного синдрома дисплазии соединительной ткани, сопоставил их с факторами риска и выделил клинические варианты синдрома, отличающиеся клинико-функциональными проявлениями и имеющих свои независимые предикторы.

Диссертанту впервые удалось доказать наличие причинно-следственной связи между дисплазией соединительной ткани и фактом возникновения первичного спонтанного пневмоторакса, определить клинические особенности спонтанного пневмоторакса, развившегося как осложнение буллезного варианта дисплазии соединительной ткани, выявить рентгенологические и морфологические эквиваленты, внести вклад в поиск генов-кандидатов развития буллезной эмфиземы легких.

Выделение клинических вариантов бронхолегочного синдрома у пациентов с ДСТ позволило диссертанту разработать и апробировать технологию медицинской реабилитации, включающую экспертно-реабилитационную диагностику, определение реабилитационного потенциала, выделение клинико-реабилитационных групп и составление типовых реабилитационных программ. Автором предложен алгоритм выбора методов и методик реабилитационного процесса у пациентов с различными клиническими вариантами бронхолегочного синдрома, проведены апробация и оценка эффективности реабилитационных программ, доказано позитивное влияние реабилитации на качество жизни пациентов, а также на критерии, определяющие реабилитационный потенциал и степень

функциональных нарушений со стороны респираторной системы. Сформулированы принципы профилактики бронхолегочного синдрома ДСТ.

Значимость для науки и практики

В рамках работы М.В. Вершининой получены значимые для внутренних болезней и пульмонологии знания о механизмах влияния наследственно обусловленных нарушений соединительной ткани на состояние респираторной системы, описаны и классифицированы их клинико-функциональные проявления, предложен и апробирован комплекс профилактических и терапевтических мероприятий. В результате анализа полученных данных сформулирована новая концепция бронхолегочного синдрома ДСТ, которая имеет большой потенциал для продолжения научного поиска, а также для внедрения в работу практического здравоохранения. Полученные автором новые научные данные позволили сформулировать принципы персонифицированного подхода к ведению пациентов с ДСТ с учетом клинического варианта бронхолегочного синдрома, разработать и провести успешную клиническую апробацию реабилитационных программ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Практические рекомендации, сформулированные в работе диссертанта, конкретны, востребованы в практике врачей-пульмонологов, врачей общей практики, терапевтов, торакальных хирургов и могут быть внедрены в лечебных учреждениях, оказывающих различные виды медицинской помощи. Результаты исследования уже внедрены в практику ряда лечебных учреждений: 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>).

Рекомендации по использованию материалов диссертационной работы в учебных целях

Материалы диссертации уже внедрены в учебный процесс 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.

В дальнейшем данные, полученные автором, целесообразно обобщить и использовать в виде методических рекомендаций в учебном процессе при обучении клинических ординаторов, врачей на циклах повышения квалификации по специальностям пульмонология, терапия, торакальная хирургия.

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов определяется строгой продуманностью дизайна и протокола исследования, использованием современных методов исследования, достаточным объемом выборки, корректно выбранными методами статистической обработки данных, согласованностью полученных результатов с логическими ожидаемыми, соответствием теоретических положений и результатов клинической апробации. В материалах диссертационного дела имеется акт проверки первичной документации, проведенной по месту выполнения работы и подтверждающей корректность набора и обработки данных. Обоснованность результатов была подтверждена при обсуждении работы более чем на 30 конференциях, в том числе Российского и международного уровней. 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». В

публикациях максимально полно отражены результаты исследования и положения, выносимые на защиту. Обоснованность выводов и рекомендаций, сформулированных в работе, подтверждены организацией по месту выполнения работы и комиссией диссертационного совета.

Общая характеристика работы

Диссертация имеет общепринятую структуру, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, главы обсуждения результатов исследования и заключения. Работа изложена на 279 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 50 таблицами, 50 рисунками. Библиографический указатель включает 331 источник.

Раздел «Введение» написан в традиционном стиле, включает обоснование актуальности исследования, цель работы и задачи, решение которых необходимо для достижения поставленной цели, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию исследования, положения, выносимые на защиту, а также данные об апробации результатов исследования. В обзоре литературных данных, приведенных в соответствующей главе, автор обобщает сведения о наследственных нарушениях соединительной ткани, анализирует развитие представлений о состоянии органов дыхания при ДСТ и делает акцент на возможностях респираторной реабилитации пациентов. Глубокий и всесторонний анализ литературных данных, проведенный диссертантом, логично обосновывает направления собственного научного поиска и выбор методов исследования.

Главы собственных исследований логично связаны между собой и последовательно представляют результаты работы. Классификационный подход, разработанный на основе математического анализа, позволил выделить четыре варианта синдрома, представляющих собой разные виды клинической реализации генетических дефектов соединительной ткани, прямо или опосредованно определяющих структуру и функцию

респираторной системы. При углубленном анализе автору удалось выявить отдельные патогенетические механизмы, принимающие участие в формировании различных проявлений ДСТ. Существенный по объему раздел работы посвящен проблеме буллезной эмфиземы как одному из проявлений ДСТ, при этом автору впервые удалось доказать, что ДСТ является причиной не менее 75% случаев первичного спонтанного пневмоторакса в популяции и существенно отягощает прогноз течения данного заболевания, обуславливая высокий риск развития рецидивов. Выделение клинических вариантов бронхолегочного синдрома у пациентов с ДСТ позволило автору персонафицированно применить методы медицинской реабилитации, обеспечивая значительный резерв для улучшения функциональных возможностей организма, а также для психологической и социальной адаптации пациента.

Фактические данные представлены наглядно, корректно проведена интерпретация результатов, основные выводы по главам приведены в виде коротких заключений.

В главе, посвященной обсуждению результатов исследования, диссертант анализирует и систематизирует полученные данные, выявляет логические связи, сопоставляет данные своей работы с данными литературы, намечает пути дальнейших исследований. Завершая работу, автор формулирует итоговую концепцию, подтверждающую выдвинутую изначально гипотезу исследования. Все разделы диссертации изложены хорошим литературным языком без существенных стилистических погрешностей.

Автореферат содержит все положения диссертации. Работу отличает тщательность оформления, соответствие всем нормативным требованиям, принципиальных замечаний по содержанию диссертации и автореферата нет.

В ходе знакомства с работой возникли вопросы к диссертанту, которые хотелось бы задать в плане научной дискуссии:

1. Спектр патологии со стороны респираторной системы, выделенный в Вашей работе, гораздо шире, чем перечень патологических изменений, который приводится, например, в Гентских критериях синдрома Марфана или в национальных рекомендациях, посвященных наследственным нарушениям соединительной ткани. Как Вы это объясняете?

2. Были ли среди Ваших пациентов, имеющих фенотипические критерии дисплазии соединительной ткани, лица с пороками развития бронхолегочной системы? Чем, с Вашей точки зрения, объясняется исключение врожденных пороков и аномалий развития легких из перечня диагностических критериев наследственно обусловленных нарушений соединительной ткани?

3. По данным литературы для пациентов с деформациями грудной клетки и позвоночника характерны выраженные нарушения вентиляционной функции легких, преимущественно по рестриктивному типу. В Вашем исследовании изменения легочной функции у пациентов с торакодифрагмальным вариантом были минимальными. Как Вы это объясняете?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Вершининой Марии Вячеславовны на тему «Бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани: клинко-патогенетическое обоснование принципов диагностики и лечения» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы современной пульмонологии и внутренних болезней по разработке 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. По своей актуальности, методическому уровню, новизне, научно-практической

значимости полученных результатов диссертационная работа Вершининой Мари Вячеславовны полностью 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.

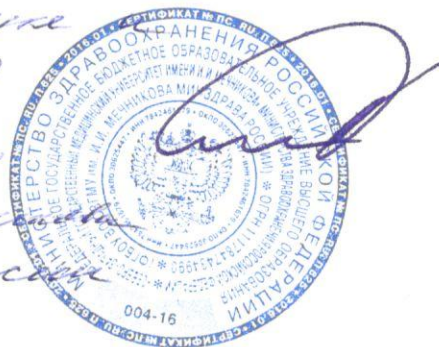
04 февраля 2016 г.

Заведующий кафедрой терапии
и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда
ФГБОУ ВО «Северо-Западный
государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова» Минздрава России
заслуженный деятель науки Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Мазуров Вадим Иванович



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России), 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. Тел. +7(812) 303-50-00. E-mail: maz.nwgm@yandex.ru

*Проф. по науке
инновационной
деятельности
ФГБОУ ВО СЗГМУ
им. И.И. Мечникова
Минздраве России*



А. В. Сивин