

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Дергунова Анатолия Владимировича на диссертационную работу Ночевой Ксении Владимировны «Особенности поражения легких при ревматоидном артрите и патогенетическое значение сосудистых нарушений в его формировании», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 - внутренние болезни и 14.03.03 - патологическая физиология

Актуальность темы

Ревматоидный артрит является хроническим инвалидизирующим заболеванием, встречается в популяции достаточно часто, причем большую долю среди больных составляют лица трудоспособного возраста. Поражение дыхательной системы при ревматоидном артрите встречается достаточно часто, сопровождается высокой летальностью и является одной из ведущих причин смерти у пациентов. Таким образом, актуальность темы диссертационной работы К.В. Ночевой не вызывает сомнений.

В работах, посвященных разным клинико-морфологическим вариантам поражения дыхательной системы при ревматоидном артрите, практически отсутствуют данные о патогенезе этого системного проявления, что ограничивает возможности своевременной диагностики и адекватной терапии поражения легких. В настоящее время установлено, что у больных ревматоидным артритом с поражением легких ассоциированы определенные аллели генов HLA (Human leukocyte antigens), а также в случае интерстициального поражения легких отмечено преобладание гуморального иммунного ответа, однако, указанное не дает полного представления о механизмах изучаемого процесса.

В своей диссертационной работе автор установил роль сосудистых нарушений в поражении легких у больных ревматоидным артритом, а также их взаимосвязь с серологическим профилем. Также представляет большой

научно-практический интерес оценка патогенетического значения маркеров поражения легких и сосудов (сурфактантного протеина D, белка клеток Клара CC16 и синдекана-1) при ревматоидном артрите.

Научная новизна исследования и научных результатов

Диссертационное исследование К.В. Ночевой является фундаментальной научной работой. Автором впервые показано, что у всех больных ревматоидным артритом обнаруживаются нарушения легочной перфузии, что говорит о значении сосудистых нарушений в патогенезе легочного поражения при этом заболевании. При этом, перфузионные нарушения в легких более выражены у АЦЦП-негативных больных, в то время как у АЦЦП-позитивных чаще наблюдаются интерстициальные изменения, что отражает влияние серологического профиля на поражение легких у больных ревматоидным артритом.

При изучении роли потенциальных сывороточных маркеров поражения легких и сосудов автором было впервые показано, что у больных ревматоидным артритом повышается содержание синдекана-1, а степень его повышения соответствует выраженности сосудистых нарушений в легких. По результатам диссертационной работы впервые установлено, что снижение протеина клеток Клара CC16 коррелирует с тяжестью бронхообструктивных нарушений у больных ревматоидным артритом, что предполагает связь бронхообструкции с угнетением противовоспалительной активности клеток Клара.

Впервые получены данные, что при наличии ревматоидных узелков в легких у пациентов с ревматоидным артритом, уровень сурфактантного протеина D в сыворотке крови значимо ниже, чем у больных без признаков интерстициального поражения легких.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций

В основу работы положены результаты углубленного клинико-инструментального и лабораторного обследования 106 больных ревматоидным артритом и 27 практически здоровых лиц. Общее количество обследованных достаточно для получения статистически достоверных выводов.

При обследовании больных ревматоидным артритом были использованы современные методы оценки состояния дыхательной системы и лабораторное определение сывороточных маркеров поражения легких и сосудов методом иммуноферментного анализа. Для анализа результатов исследований была использована статистическая программа SAS версии 9.4 version 9.4. При статистической обработке были использованы общепринятые методы параметрической и непараметрической статистики, Автор диссертационного исследования участвовал во всех этапах работы.

Объем выполненного исследования позволил обосновать положения, выносимые на защиту, которые достаточно полно обосновываются выводами. Выводы, в свою очередь, вытекают из поставленных задач и подтверждены приведенными результатами. Таким образом, цель, поставленная автором в исследовании достигнута в полном объеме. Практические рекомендации подкреплены полученными результатами и позволяют совершенствовать подход к диагностике поражения легких у больных ревматоидным артритом.

Таким образом, вышеуказанное позволяет говорить о достоверности представленных в диссертации результатов и высоком методическом уровне работы.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования

В диссертации К.В. Ночевой получены данные о несомненной роли сосудистых нарушений в патогенезе поражения легких у больных ревматоидным артритом, что позволяет качественно улучшить раннюю диагностику, а также является потенциальной мишенью для лечения этого системного проявления. Большой научный интерес представляет установленная в диссертационном исследовании связь между серологическим профилем и сосудистыми нарушениями в легких у больных ревматоидным артритом. Установление роли маркеров поражения легких и сосудов у пациентов с ревматоидным артритом (белка клеток Клара СС16, сурфактантного протеина D, синдекана-1) также расширяет представление о патогенезе поражения респираторной системы.

Реализация и апробация результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 23 работы, из которых 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК. В них в полной мере отражены основные положения диссертационного исследования.

Полученные в диссертации результаты были доложены на многих российских и международных форумах и конференциях, в том числе на Булатовских чтениях «Актуальные вопросы пульмонологии и клинической аллергологии – врачам общей практики» в Санкт-Петербурге (2013, 2016 и 2017 гг.); на Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» в 2013 и 2015 гг.; на IX Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2014); на Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии» в Санкт-Петербурге (2016 и 2017 гг.); на Всероссийском межрегиональном Конгрессе «Балтийский медицинский форум» (Санкт-Петербург, 2016 и 2017 гг.); на научно-практических конференциях «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» в 2016 и 2017 гг.

Результаты исследования внедрены в лечебную практику кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.

Черноручцкого с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, тел.: 8(812)338-71-32, <http://1spbgmu.ru/>).

Структура и содержание диссертации

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 24 рисунками, облегчающими чтение и понимание материала. Список реферируемых статей включает 257 источников, из которых 78 работ отечественных и 179 работ зарубежных авторов.

Во введении автор указывает на актуальность проблемы, рассматривает цель работы и ее задачи, научную новизну и ее практическую значимость, приводит данные об апробации результатов работы.

В обзоре литературы достаточно подробно и полно отражено современное состояние изучаемой проблемы, включая представления о предполагаемом патогенезе поражения легких у больных ревматоидным артритом.

Во второй главе описаны используемые в работе методы обследования больных ревматоидным артритом и лиц в контрольной группе, а также приводится клиническая характеристика исследуемой выборки.

Третья глава включает 5 подразделов и содержит описание результатов собственного исследования. В первом и втором подразделах изложены результаты клинико-инструментального обследования легких у больных ревматоидным артритом, а также оценка влияния различных факторов риска на развитие легочного поражения у пациентов с ревматоидным артритом. Третий и четвертый подразделы результатов посвящены роли сосудистых нарушений и серологического профиля в патогенезе поражения легких у больных ревматоидным артритом. В последнем пятом подразделе отражены результаты определения маркеров поражения легких и сосудов (белка клеток Клара СС16, сурфактантного протеина D, синдекана-1) и их

патогенетическое значение в вовлечении респираторной системы при ревматоидном артрите.

В третьей главе автором приводятся данные, что у больных ревматоидным артритом поражение дыхательной системы характеризуется вовлечением различных отделов респираторного тракта и протекает субклинически. Также было показано, что при любом варианте легочного поражения обнаруживается снижение легочного кровотока, на основании чего делается вывод о патогенетическом значении сосудистых нарушений в поражении легких у больных ревматоидным артритом.

В диссертации статистически доказано, что у АЦЦП-положительных больных ревматоидным артритом чаще наблюдаются интерстициальные изменения, а у АЦЦП-отрицательных более выражены сосудистые нарушения в легких, в связи с чем предположено различие в патогенезе поражения легких у больных с различным серологическим профилем. Кроме того, было установлено что у АЦЦП-положительных больных ревматоидным артритом выше содержание синдекана-1, маркера повреждения эндотелия, и соответствует выраженности перфузионных нарушений в легких

Автором было установлено, что уровень сурфактантного протеина D достоверно ниже у больных, имеющих ревматоидные узелки в легких, а снижение протеина СС16 коррелирует с тяжестью бронхообструктивных нарушений при ревматоидном артрите. Полученные данные позволили автору предположить связь сурфактантного протеина D с развитием интерстициального поражения, а протеина СС16 – с поражением дыхательных путей у больных ревматоидным артритом.

В разделе «Заключение» автор подробно анализирует и критически осмысливает полученные в диссертационном исследовании результаты.

Выводы и практические рекомендации, которыми завершается диссертация, логично вытекают из содержания работы и принципиальных возражений не вызывают.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В ходе рецензирования были выявлены единичные стилистические и орфографические ошибки, отдельные опечатки, что не умаляет ценности проведенного исследования и не влияет на общую положительную оценку работы.

В процессе рецензирования работы возник вопрос к соискателю:

Вами установлено, что в 100% случаев у больных ревматоидным артритом обнаруживаются нарушения легочной перфузии, а как при этом изменяется диффузия кислорода в интерстициальной ткани легких у этих больных и каков ее механизм?

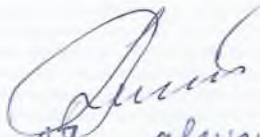
Заключение

Диссертационная работа Ночевой Ксении Владимировны «Особенности поражения легких при ревматоидном артрите и патогенетическое значение сосудистых нарушений в его формировании», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполнена под руководством доктора медицинских наук, доцента И.И. Нестерович и доктора медицинских наук, профессора Т.Д. Власова и является завершенным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, имеющим важное значение для специальностей внутренние болезни и патологическая физиология, в котором рассмотрены особенности патогенеза поражения легких у больных ревматоидным артритом и роли сосудистых нарушений и серологического профиля в этом процессе.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. с изменениями № 335 от 21.04.2016, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата

медицинских наук по специальностям 14.01.04 - внутренние болезни и 14.03.03 - патологическая физиология.

Профессор кафедры патологической физиологии
Федерального государственного бюджетного
военного образовательного учреждения высшего
образования «Военно-медицинская академия имени
С.М. Кирова» Министерства обороны Российской
Федерации, доктор медицинских наук
Дергунов Анатолий Владимирович
(адрес: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6
Тел. 8 (812) 292-32-23; adergunov@list.ru)

 А.В. Дергунов
«27» августа 2018 г.

ПОДЛИННОСТЬ ПОДПИСИ
ЗАВЕРЯЮ



САМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
КАДРОВ ВМЕД А
ПОДПИСИ ВОЕННИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ
А - ЦЫМБАЛЕНКО