

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Харитонов Михаила Анатольевича на диссертационную работу Каменевой Марины Юрьевны «Нарушения механики дыхания и легочного газообмена у больных интерстициальными заболеваниями легких», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология

Актуальность темы. Изучение интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) относится к числу актуальных проблем современной пульмонологии. Многие авторы отмечают большое число врачебных ошибок при диагностике заболеваний этой группы, которое остается практически неизменным на протяжении последних лет. Важное значение при выявлении, лечении и динамическом наблюдении больных ИЗЛ имеет определение функционального статуса системы внешнего дыхания. Изменение параметров механики дыхания и легочного газообмена могут быть в числе первых проявлений интерстициального заболевания легких, выраженность их нарушений определенно влияет на лечебную тактику и прогноз болезни.

С целью более точной диагностики функциональных изменений внешнего дыхания необходимо комплексное применение методов оценки не только механики дыхания, но и легочного газообмена. Однако, данные литературы свидетельствуют об отсутствии единого методологического подхода в проведении комплексного функционального исследования внешнего дыхания, что, безусловно, делает актуальной и соответствующей современным тенденциям развития медицинской науки цель рецензируемой работы, направленной на совершенствование вопросов диагностики нарушений ФВД и легочного газообмена у больных ИЗЛ.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Впервые разработан алгоритм дифференциальной диагностики синдромов нарушений механики дыхания с использованием в качестве базовых диагностических показателей остаточного объема легких и его доли в структуре общей емкости легких.

Несомненно, новыми являются данные о приоритетности использования метода общей плетизмографии для определения общей емкости легких у больных ИЗЛ. Автор убедительно демонстрирует увеличение невентилируемого объема легких у больных ИЗЛ с различными типами вентиляционных нарушений, что является причиной занижения истинных значений общей емкости легких в случае применения метода одиночного вдоха. Приоритетными являются данные об отсутствии взаимосвязи между увеличением невентилируемого объема и курением, позволяющим считать повышение невентилируемого объема у больных ИЗЛ характеристикой основного патологического процесса в легких.

В работе показана низкая информативность спирометрии при диагностике вентиляционных нарушений у больных ИЗЛ и предложен новый способ диагностики рестриктивного типа нарушений механики дыхания при нормальной величине жизненной емкости легких с использованием показателей стандартной спирометрии – индекс рестрикции.

Автором впервые выделены синдромы нарушений легочного газообмена, определяемые с использованием величин альвеолярного и невентилируемого объемов легких: синдром повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны, синдром сокращения поверхности газообмена, синдром «воздушной ловушки» и синдром смешанных нарушений. Получены данные, свидетельствующие о взаимосвязи выделенных синдромов с характером морфологических изменений в легких и стадией патологического процесса.

Впервые были изучены изменения синдромов нарушения механики дыхания при динамическом наблюдении на протяжении 3-х и более лет и проанализирована их взаимосвязь с курением при различных нозологических формах: идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА), саркоидоз органов дыхания (СОД), легочный ганглиоцеллюлярный гистиоцитоз (ЛЛГ) и лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ).

Получены новые данные относительно того, что курение не оказывает значимого влияния на формирование обструктивных нарушений при саркоидозе органов дыхания (СОД), легочном ганглионеврозе (ЛЛГ) и лимфангиолейомиоматозе. Установлено, что только редкий для больных ИФА обструктивный синдром нарушений механики дыхания был диагностирован исключительно у злобных курильщиков.

Автор убедительно демонстрирует, что рестриктивный тип нарушений чаще встречается у больных ИФА и СОД, а обструктивный тип нарушений наиболее характерен для больных ЛАМ и ЛЛГ. Автор полагает, что рестриктивный синдром нарушений механики дыхания, встречающийся гораздо реже при ЛЛГ и ЛАМ, является функциональным признаком особого варианта течения заболевания, обусловленного особенностями процессов пролиферации и фиброобразования.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации. Полученные данные обосновывают новый подход к диагностике нарушений механики дыхания и легочного газообмена у больных ИЗЛ. Основные положения рецензируемой работы могут быть востребованы в практической деятельности пульмонологов, специалистов функциональной диагностики и врачей общей практики. Разработанная в ходе диссертационного исследования концепция проведения комплексного функционального исследования внешнего дыхания у больных ИЗЛ и пакет компьютерных программ позволяют внедрить результаты диссертационной работы в широкую врачебную практику.

Предложенный Каменевой М.Ю. способ диагностики рестриктивных нарушений при спирометрии позволяет повысить информативность обычной спирометрии в диагностике нарушений механики дыхания у больных ИЗЛ и улучшить первичный скрининг больных ИЗЛ.

Синдромальный подход к описанию нарушений легочного газообмена расширяет диагностические возможности стандартных методов функциональной диагностики внешнего дыхания и позволяет определять

причины нарушений диффузии в легких, что важно для диагностики и лечения ИЗЛ. Полученные автором новые данные относительно частоты формирования и выраженности синдромов функциональных изменений внешнего дыхания у больных с редкими заболеваниями важны для совершенствования диагностики, лечения и определения прогноза ИЗЛ.

Можно констатировать, что диссертационная работа М.Ю. Каменевой свидетельствует об осведомленности автора и о понимании нужд практической медицины, а предложенные ей рекомендации по проведению комплексного функционального исследования у больных ИЗЛ конкретны и выполнимы в условиях практического здравоохранения.

Реализация и апробация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 75 печатных работ, в числе которых 14 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, свидетельство о государственной регистрации базы данных, патент на изобретение. Работы соответствуют положениям, выносимым на защиту и выводам диссертационной работы.

Результаты исследования были доложены и обсуждены на VIII, IX и XIII Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 1998; Москва, 1999; Москва, 2003), XI Булатовских чтениях «Актуальные вопросы пульмонологии и клинической аллергологии — врачу общей практики» (Санкт-Петербург, 2006), на VI и VII конференциях «Функциональная диагностика» (Москва: 2014, 2015), I Евразийской конференции по редким заболеваниям и редким лекарствам (Москва, 2012), XVIII межгородской конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 2012), VIII, IX, XI, XII, XIV, XVI, XVII, XXI, XXII, XXIII, XXIV и XXV Конгрессах Европейского респираторного общества (Женева, 1998; Мадрид, 1999; Берлин, 2001; Стокгольм, 2002; Глазго, 2004; Мюнхен, 2006; Стокгольм, 2007; Амстердам, 2011; Вена, 2012; Барселона, 2013;

Мюнхен, 2014; Амстердам, 2015), V, VI, VIII, X, XIV, XVI и XVII Конгрессах Турецкого торакального общества (Анталья: 2002, 2003, 2005, 2007, 2011, 2013, 2014).

Результаты исследования внедрены в практическую работу клиник госпитальной терапии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ (197022, СПб, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. (812) 338-71-32, www.lspbgmu.ru) и консультативно-диагностического центра на базе поликлиники № 31 Петроградского района Санкт-Петербурга (197022, СПб, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. (812) 499-71-60, <http://poliklinika-31-spbgmuiim.spb24.net>).

Полученные данные используются в учебном процессе кафедр госпитальной терапии и общей врачебной практики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций. В качестве цели диссертационного исследования автор определила совершенствование диагностики нарушений механики дыхания и легочного газообмена у больных интерстициальными заболеваниями легких в условиях практического здравоохранения.

Для решения поставленных задач проведено спирометрическое исследование у 7779 пациентов, обратившихся по различным поводам к специалистам ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и углубленное клинко-функциональное обследование 590 больных ИЗЛ: 166 больных ИФА, 144 больных СОД, 99 больных экзогенным аллергическим альвеолитом, 81 больной ЛЛГ, 54 больных ЛАМ, 19 человек с поражением легких при ревматоидных заболеваниях, 4 больных экзогенным токсическим альвеолитом, 2 больных альвеолярным протеинозом, один случай идиопатического гемосидероза легких и 20 больных с рентгенологическим синдромом двусторонней легочной диссеминации неясного генеза. Диагностика ИЗЛ проводилась врачами-экспертами Института интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. акад. И.П.

Павлова и в 47% была подтверждена результатам морфологических исследований. Общее число обследованных лиц достаточно для получения статистически достоверных выводов.

Помимо общеклинических, в работе использованы современные стандартные и оригинальные функциональные методы: спирометрия, общая плетизмография, исследование диффузионной способности легких, определение эластических свойств легких с пищеводным зондом и газов крови.

Статистический анализ полученных в исследовании данных проводился с использованием стандартных статистических пакетов и специально разработанных программ для ЭВМ. Для ввода, редактирования и первичной верификации данных был разработан программный интерфейс в среде MS Access. Расчеты выполнялись при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20.0, Cytel Studio 8, Rapid Miner 5, а также специально разработанных программ на основе Java-библиотеки Apache Commons Math.

Для статистического анализа использовали методы параметрической и непараметрической статистики. При разработке диагностических алгоритмов применялся математический метод “раскопки данных” (Data Mining) — дерево решений. Для построения дерева решений использовали метод оценки значимости показателя Information Gain. Поэтому можно говорить о высоком методическом уровне работы и достоверности представленных в диссертационном исследовании данных.

Объем выполненного исследования позволил обосновать основные научные положения диссертационного исследования. Они достаточно полно обосновываются выводами. В своей совокупности выводы и положения позволяют считать, что цель, поставленная автором в исследовании, достигнута в полном объеме.

Практические рекомендации подкреплены полученными результатами и позволяют улучшить диагностику функциональных нарушений механики

дыхания и легочного газообмена у больных ИЗЛ в практическом здравоохранении. Личное участие автора на всех этапах работы не вызывает сомнения.

Структура и содержание диссертации.

Диссертация изложена на 333 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру и состоит из введения, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 129 таблицами и 10 рисунками.

В разделе «Введение» обоснована актуальность диссертационной работы, показана степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» автор показывает современные данные о распространенности и заболеваемости ИЗЛ, приводит данные о роли функциональных методов выявления нарушений механики дыхания и легочного дыхания в диагностике и лечении больных ИЗЛ. Материалы, представленные в главе, полностью отражают весь спектр нерешенных проблем, связанных с использованием комплексного функционального исследования внешнего дыхания. Обзор литературы написан хорошим языком, легко читается.

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 адекватны цели и задачам работы. К достоинству работы следует отнести подробное обоснование автором выбора должных значений и критерия оценки границ нормы для описания результатов функциональных исследований.

Третья глава посвящена разработке новых диагностических критериев диагностики синдромов нарушений механики дыхания и легочного

газообмена. Дается подробный анализ недостатков существующего алгоритма интерпретации результатов комплексного функционального исследования внешнего дыхания у больных ИЗЛ, обосновываются новые критерии диагностики обструктивного, рестриктивного и смешанного синдромов нарушений механики дыхания, синдромов нарушений легочного газообмена. Анализируется эффективность разработанных диагностических алгоритмов.

Четвертая глава полностью посвящена описанию нарушений механики дыхания и легочного газообмена у больных ИФА, ЛАМ, ЛЛГ и СОД. С позиций новой концепции интерпретации данных автор подробно анализирует частоту встречаемости синдромов функциональных нарушений, степень их выраженности, зависимость от курения, изменение при наблюдении в динамике. Интерес представляют клинические примеры, демонстрирующие связь выявленных нарушений с морфологическими изменениями в легких.

Каждый раздел глав завершается подведением промежуточных итогов, основанных на многоуровневом статистическом анализе, что позволяет утвердиться в научных результатах работы.

В «Заключении» представлено общее резюме выполненной работы с обобщением данных, приводимых в различных главах.

Завершается диссертационная работа выводами и практическими рекомендациями, логично вытекающими из основных материалов диссертации. Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают.

Автореферат изложен на 36 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 некоторых таблицах встречаются неточности в графах и описки в оценке результатов (табл. 3.10, 4.31, 4.49);
- не было большого смысла и необходимости в начале раздела, посвященного оценке нарушений ФВД при саркоидозе органов дыхания, проводить общий анализ КВИФД для всех больных СОД без деления их по стадиям и результатам проводимой терапии.

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

При изучении материалов диссертации возникли вопросы к диссертанту, требующие уточнения:

1. Почему признаваемая многими авторами, более чувствительной и специфичной, система оценки ФВД по показателям НГН (нижней границы нормы), Вами была не принята к применению у больных ИЗЛ?
2. За счет каких механизмов происходило снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) у 69% больных ИЗЛ с нормальными показателями механики дыхания?
3. Какая степень дыхательной недостаточности наблюдалась у больных ЛАМ с резкими нарушениями ДСЛ?

Заключение

Диссертационная работа Марины Юрьевны Каменевой на тему: «Нарушения механики дыхания и легочного газообмена у больных интерстициальными заболеваниями легких», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология и подготовленная при научном консультировании доктора медицинских наук профессора Трофимова Василия Ивановича, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической проблемы

пульмонологии – разработке современной концепции проведения комплексного функционального исследования дыхательной системы с целью совершенствования диагностики нарушений механики дыхания и легочного газообмена у больных интерстициальными заболеваниями легких в интересах практического здравоохранения, что имеет важное значение для пульмонологии.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической ценности полученных результатов, обоснованности выводов и положений диссертация Марины Юрьевны Каменевой соответствует требованиям пункта 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 по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Профессор 1-й кафедры
(терапии усовершенствования врачей)
Федерального государственного бюджетного
военного образовательного учреждения
высшего образования
«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
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

25 апреля 2016 год

Подпись и контактные данные доктора медицинских наук, профессора
Харитонova Михаила Анатольевича заверяю

« 27 » апреля 2016 года

