

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Авдеева Сергея Николаевича о научно-практической ценности диссертационной работы Вершининой Марии Вячеславовны на тему «Бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани: клинико-патогенетическое обоснование принципов диагностики и лечения», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.25 – пульмонология и 14.01.04 - внутренние болезни.

Актуальность темы диссертационного исследования

Поиск наследственной составляющей мультифакториальных заболеваний легких представляет собой одно из перспективных направлений научных исследований, поскольку его результаты не только уточняют общую картину понимания патогенеза заболеваний, но и определяют будущие направления для поиска молекулярных мишеней фармакотерапии. Результаты, полученные на сегодняшний день, неоднозначны и не позволяют уверенно говорить о весомом вкладе какого-либо одного из исследованных генов в формирование таких распространенных состояний как хронический бронхит или эмфизема легких. Генетические исследования, связанные с изучением компонентов соединительной ткани легких, представляются весьма перспективными, однако они трудоемки и требуют поиска связи клинических признаков с большим количеством генетических маркеров.

Предложенный автором подход предполагает изучение состояния бронхолегочной системы у группы пациентов с генетически детерминированными нарушениями соединительной ткани, диагностированными на основании совокупности фенотипических критериев, легко выявляемых при осмотре пациента. Концепция несиндромных форм генетически детерминированных нарушений соединительной ткани, т.е. собственно дисплазии соединительной ткани, хорошо известна российским исследователям, ее положения были

неоднократно апробированы в научных исследованиях с получением воспроизводимых результатов. Следует признать, что при отсутствии реальной возможности идентификации генетических дефектов, определяющих фенотип конкретного пациента с признаками наследственных нарушений соединительной ткани, концепция дисплазии соединительной ткани сохраняет свою актуальность и может использоваться, в том числе при изучении патогенеза заболеваний респираторной системы.

Актуальность темы диссертационного исследования определяется также большой частотой выявления в популяции недифференцированных вариантов ДСТ и необходимостью оказания пациентам медицинской помощи, как для профилактики развития респираторной патологии, так и для ее лечения. К сожалению, в специализированной литературе, посвященной заболеваниям органов дыхания, вопросы поражения легких при наследственных нарушениях соединительной ткани ограничиваются представлением редких синдромных форм, таких как синдром Марфана или Элерса-Данло. В этом отношении диссертационная работа является весьма своевременной, а ее результаты позволят внести определенные коррективы в клинические протоколы ведения больных с заболеваниями органов дыхания, как в пульмонологической, так и в терапевтической практике.

Тематика исследования касается изучения органов дыхания, их функции, этиологических и патогенетических механизмов становления и развития заболеваний респираторной системы, а также тактики и стратегии терапии с оценкой ее эффективности (пункты 1, 3, 5 паспорта специальности 14.01.25 – пульмонология), но выходит за рамки одной специальности, поскольку изучает этиологию и патогенез бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани во всем многообразии ее проявлений и сочетаний, не ограничиваясь только респираторной патологией (пункты 1, 3 паспорта специальности 14.01.04 – внутренние болезни).

В связи с вышеперечисленным, диссертационное исследование Вершининой М.В., посвященное клинико-патогенетическому обоснованию

принципов диагностики и лечения бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани, безусловно, является актуальным.

Новизна научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Следует отметить, что автором выдвинут ряд новых научных положений, которые логично связаны между собой и последовательно развивают инновационную концепцию бронхолегочного синдрома при ДСТ от формулировки дефиниции и определяющих ее факторов риска, до характеристики отдельных клинических вариантов синдрома с патогенетическим обоснованием принципов их формирования и персонифицированного подхода к организации реабилитационных и профилактических мероприятий.

Ценным и, несомненно, новым в данной диссертационной работе является тот факт, что определение понятия бронхолегочный синдром дано на основе анализа клинико-функциональных, анамнестических, рентгенологических и молекулярно-генетических данных, полученных при обследовании репрезентативной выборки пациентов молодого возраста. Дизайн данного этапа исследования предполагал максимально возможное исключение влияния на состояние пациентов какой-либо сопутствующей патологии. Предложенный классификационный подход учитывал наиболее значимые факторы риска, определяющие те или иные клинические варианты бронхолегочного синдрома, а его правомочность была подтверждена результатами математического анализа.

Автором были получены уникальные данные, свидетельствующие о высокой частоте встречаемости бессимптомных апикальных булл у лиц молодого возраста с признаками дисплазии соединительной ткани. С другой стороны автором было доказано несомненное значение генетически детерминированных нарушений соединительной ткани в генезе первичного спонтанного пневмоторакса, что было подтверждено как клиническими

наблюдениями, так и морфологическими исследованиями, позволившими уточнить патогенетические механизмы формирования различных видов эмфиземы у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Представляют несомненный интерес и требуют дальнейшего изучения полученные диссертантом данные молекулярно-генетического исследования, в частности отсутствие клинически значимых ассоциаций между фактом возникновения первичного спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста и носительством дефицитных аллелей генов системы ингибиторов протеаз, а также доказанное автором предиктивное значение определения полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ 1 и 9 типов для расчета риска возникновения и рецидивирования первичного спонтанного пневмоторакса.

Являются приоритетными разработанные диссертантом технология медицинской реабилитации и построенные на ее основе программы, эффективность которых была доказана в ходе проспективного исследования. Несомненной научной новизной этого этапа работы возможность создания программ с учетом доминирующего клинического варианта, что позволило осуществить персонифицированный подход к ведению пациентов.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации

Результаты диссертационного исследования позволили получить ценные фундаментальные знания о влиянии наследственно обусловленных нарушений соединительной ткани на состояние респираторной системы, обладающие большим потенциалом практического применения, как в ближайшей, так и в отдаленной перспективе. Положения предложенной научной концепции позволяют разработать единые методологические подходы и обеспечить сопоставимость результатов теоретических и эмпирических методов исследования, персонифицированный подход к диагностической и терапевтической тактике, а также преимущество в

вопросах оказания медицинской помощи больным с дисплазией соединительной ткани.

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) 3334463, <http://www.urniif.ru>), Клиники ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, тел. (3812) 655670, <http://www.omsk-osma.ru>).

Представляется целесообразным более широкое внедрение результатов исследования в работу врачей-пульмонологов, врачей-терапевтов и врачей общей практики, оказывающих как первичную, так и специализированную медицинскую помощь пациентам с дисплазией соединительной ткани.

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 работы целесообразно включать в образовательный процесс при обучении врачей на циклах повышения квалификации, в том числе в клинической ординатуре, по специальностям «пульмонология», «терапия», «общая врачебная практика (семейная медицина)».

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Достоверность исследования определяется строгой методологией работы с продуманным дизайном исследования, точной формулировкой критериев включения и исключения, позволяющей обеспечить

репрезентативность выборки. Объем материала достаточен, выбранные методы исследования адекватны поставленным задачам, современны, доступны в реальной практике. Методы математического анализа обоснованны и корректны. Выводы и практические рекомендации соответствуют выдвинутым положениям, убедительно обоснованы, подвергнуты логическому анализу, их достоверность не вызывает сомнений.

Оформление работы и ее содержание

Диссертация изложена на 279 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 50 таблицами, 50 рисунками. Библиографический указатель включает 331 источник, в том числе 166 публикаций зарубежных авторов.

Работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, четырех глав собственных исследований, в которых последовательно, в соответствии с поставленными задачами, изложены результаты исследования, главы обсуждения результатов исследования, заключения, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и четырех приложений.

Гипотеза исследования четко сформулирована, для подтверждения гипотезы намечена цель и обозначены задачи, последовательное решение которых позволило достигнуть цели исследования и подтвердить выдвинутую гипотезу. Все разделы диссертации изложены хорошим литературным языком, без избыточной детализации. Интерпретация результатов исследования аргументирована, логична. Теоретические положения подкреплены клиническими примерами. В завершающей главе автор не только обсуждает полученные данные, но и анализирует ограничения работы, сопоставляет полученные результаты с данными других авторов, намечает пути для продолжения научного поиска.

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», индекс Хирша на момент написания отзыва 8,0, средневзвешенный импакт-фактор журналов, в которых были опубликованы статьи, составляет 0,424. Работы полностью отражают содержание диссертации, основные положения, выносимые на защиту и выводы. Материалы исследования доложены более чем на 30 конференциях, в том числе международного и национального уровней.

Автореферат содержит все необходимые разделы и полностью соответствует диссертации. Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

Заключение

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

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Научно-исследовательский институт
пульмонологии» Федерального медико-биологического
агентства России», доктор медицинских наук,
профессор



Авдеев Сергей Николаевич

08 февраля 2016 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России). 105077, г. Москва, ул. 11-я Парковая, 32. Телефон: +7 (495) 465 52 64; E-mail: serg_avdeev@list.ru

Подпись и контактные данные доктора медицинских наук, профессора
Авдеева Сергея Николаевича удостоверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России

доктор медицинских наук, профессор



Анаев Э.Х.