

УТВЕРЖДАЮ

проректор по научной работе
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный
медико-стоматологический университет имени
А.И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения
Российской Федерации
к.и.н. Е.А. Вольская



2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Шевцовой Вероники Ивановны «Комплексная методика ранней диагностики и профилактики ХОБЛ на основе анализа содержания в сыворотке неспецифических маркеров», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Актуальность темы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является достаточно распространенным заболеванием, приводящим к инвалидизации и смертности населения. Актуальной является проблема своевременной диагностики и определение верной стратегии ведения пациента с ХОБЛ. Отсутствие клинических симптомов на начальных стадиях заболевания приводит к позднему выявлению и ухудшению прогноза у таких пациентов. Поэтому важно определить стратегию ранней диагностики ХОБЛ.

В настоящее время основная диагностика хронической обструктивной болезни легких выполняется врачами первичного звена (Белевский А.С., 2015, Айсанов З.Р., 2014, Зыков К.А., 2013). Зачастую на амбулаторном этапе для диагностики ХОБЛ используют опросники (Louise C Dixon, 2016, Овакимян К.В., 2013, Vrbica Ž, 2016).

Важно понимать, что компетентная оценка наличия и динамики течения ХОБЛ возможна только при углубленном изучении специфических для данного заболевания патогенетических изменений (Григорьева Н.Ю., 2011). В последнее время активно изучаются медиаторы воспаления в дыхательных путях и крови больных ХОБЛ в качестве возможных биологических маркеров. Большая часть научных работ по исследованию таких маркеров посвящена их поиску в сыворотке и плазме крови, а также в выдыхаемом воздухе и конденсате выдыхаемого воздуха (Верткин А.Л и соавт., 2013, William D. и соавт., 2011). Однако высокая стоимость подобных лабораторных исследований снижает вероятность использования их в качестве скрининговых.

Актуален поиск метода, который позволит без существенных временных, материальных затрат, а также без привлечения узких специалистов выявить ХОБЛ на ранней стадии. Автоматизированный расчет риска развития ХОБЛ на основе параметров опросника и уровня маркера, который отразит течение заболевания представляется наиболее оптимальным методом ранней диагностики ХОБЛ на амбулаторном этапе.

Таким специфическим маркером может явиться уровень цинка. По современным представлениям цинк в организме человека является единственным незаменимым металлом, представленным в каждом классе ферментов. Определено, что недостаточность цинка имеет большое значение в развитии хронического воспаления (Осипова Л.С., 2013, Rhys Hamon, 2014). Этот микроэлемент входит в состав основных ферментов, обеспечивающих развитие патогенетических реакций: цинксодержащими являются ферменты антиоксидантной системы и системы «протеолиз-антипротеолиз».

Результаты изучения изменений концентрации цинка у больных ХОБЛ и лиц из групп риска представлены в единичных работах. Недостаточно изучено содержание цинксодержащих ферментов у лиц со сниженной функцией внешнего дыхания. Мало внимания уделяется изучению фракций цинка при различных заболеваниях, в том числе у пациентов с ХОБЛ. Открытым остается вопрос о взаимосвязи ферментов и динамике уровня цинка, исследования биомаркеров у людей с различным статусом курения, со сниженными показателями функции внешнего дыхания не проводились.

Именно поэтому диссертация В.И. Шевцовой, посвященная разработке методики ранней диагностики ХОБЛ с учетом верификации роли цинка в патофизиологии заболевания, представляется весьма актуальной и важной.

Связь работы с планом отраслей науки и народного хозяйства

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ в федеральном государственном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России). Тема диссертации и научный руководитель были утверждены на заседании Ученого Совета лечебного факультета ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 8 от 25.04.2017). тема диссертации соответствует паспорту специальности 14.01.25 – пульмонология.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения, так как в работе впервые определена роль цинка как маркера,

который отражает патогенетические изменения, специфичные для ХОБЛ, в ранней диагностике заболевания. Выявлено, что концентрация в сыворотке крови исследуемых маркеров (общий уровень цинка и его фракций, нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы) значительно отличается среди больных и здоровых, курящих и некурящих, а также у лиц с сохранной и сниженной функцией внешнего дыхания. Определены зависимости изменения уровня цинка и его фракций, определяемых в данном исследовании, от спирометрического показателя ОФВ₁ и ферментов (нейтрофильной эластазы и супероксиддисмутазы). С учетом полученных данных сформулированы три прогностические модели. В ходе оценки их прогностической значимости определено, что комбинированная (включающая анамнестические и лабораторные показатели) прогностическая модель, является наиболее диагностически значимой и способна решить задачу по раннему выявлению ХОБЛ врачами амбулаторного звена. Разработанный на основе комбинированной прогностической модели программный продукт позволяет оценить вероятность развития ХОБЛ и определить стратегию ведения лиц, подвергающихся влиянию табачного дыма.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения и выводы диссертации базируются на достаточном по объему числе наблюдений (автором обследовано 150 человек, из них 42 пациента с хронической обструктивной болезнью легких, и 108 здоровых лиц). Группы сравнения сопоставимы и достаточны для проведения статистического анализа. Исследование выполнено на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленной целью и задачами. К достоинствам диссертационного исследования следует адекватную

статистическую обработку полученных данных (дескриптивная статистика, корреляционный, регрессионный а также ROC анализы).

Выводы основаны на результатах проведенного исследования и логично вытекают из материалов диссертации. Это позволяет признать достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и положений, выносимых на защиту. Полученные автором результаты легли в основу практических рекомендаций, которые также следует признать обоснованными.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты представленной научно-исследовательской работы может быть оценена весьма высоко, так как не только определяет роль микроэлемента цинка в патофизиологических реакциях, специфичных для ХОБЛ, но и доказывает возможность использования показателя «уровень цинка» в качестве диагностического маркера доклинических изменений при ХОБЛ. Впервые установлено снижение уровня цинка, а также закономерные изменения уровня его фракций при снижении функции внешнего дыхания и активном курении. Выявленные зависимости изменения неспецифических маркеров (уровня цинка и его фракций, нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы) от показателя $ОФВ_1$ делают возможным использование их для выявления ранних стадий заболевания. Показана наилучшая диагностическая значимость комбинированной прогностической модели, разработанной с помощью бинарной логистической регрессии. Скрининговая компьютерная программа может быть использована врачами для оценки вероятности возникновения заболевания и определения тактики его дальнейшего ведения.

Полученные автором результаты позволили сформулировать практические рекомендации, которые являются обоснованными, информативными, конкретными, имеют важное значение для практического

здравоохранения и включают алгоритм действий для адекватной оценки вероятности наличия ХОБЛ у курящих лиц. Компьютерная программа может быть использована в качестве скринингового метода как врачом, так и пациентом. Автоматизированный расчет не требует временных и материальных затрат, что решает задачу скрининговой диагностики ХОБЛ на амбулаторном этапе. Реализация предложенного метода ранней диагностики позволит повысить эффективность выявления ХОБЛ на доклинических стадиях заболевания.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в моделировании и реализации исследования. Проанализировано достаточное количество отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, получены и оценены результаты работы. Автором самостоятельно проведены все этапы: разработка дизайна исследования, набор и рандомизация людей в исследуемые группы, осуществление лабораторного и инструментальных методов обследования, статистическая обработка полученных результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертационной работы.

Конкретные рекомендации по использованию результатов исследования и выводов диссертационной работы

Результаты исследования позволяют рекомендовать определение уровня цинка и его фракций для оценки патогенетических изменений, специфичных для ХОБЛ, что даст возможность оценить наличие доклинических изменений у здоровых курящих лиц с нормальной функцией внешнего дыхания, а также динамику этих изменений. Разработанный программный продукт может быть использован врачами амбулаторного звена как метод ранней диагностики ХОБЛ, не требующий значительных

материальных, временных затрат, а также привлечения узких специалистов. Предложенные автором практические рекомендации по определению доклинических изменений, характерных для ХОБЛ, у курящих лиц, позволят повысить эффективность выявления ХОБЛ, а также повлиять на образ жизни конкретного пациента путем персонифицированного расчета риска возникновения заболевания.

Полученные результаты диссертационного исследования могут использоваться в практической деятельности врачей общей практики, участковых терапевтов, пульмонологов, преимущественно в условиях амбулаторно-поликлинического этапа, а также при подготовке лекционного курса по поликлинической терапии и общей врачебной практике, в программах обучения студентов и постдипломном образовании в высших медицинских учебных заведениях Российской Федерации.

Печатные работы

Результаты диссертационного исследования нашли отражение в 23 печатных работах, 5 из которых – в изданиях, определенных ВАК при Министерстве образования и науки РФ, в том числе 1 – в журнале, индексируемом аналитическими базами данных Web of Science (RSCI), Scopus/EMBASE (Терапевтический архив). Материалы, представленные в научных публикациях, полностью отражают основные результаты диссертации.

Оценка содержания диссертации

Диссертация включает все основные разделы, изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций,

достаточно полного списка литературы (включающего 278 источников: 125 отечественных и 153 зарубежных) и приложения. Работа написана хорошим языком, иллюстрирована 18 таблицами и 39 рисунками. Автореферат в полной мере соответствует содержанию диссертации В.И. Шевцовой.

Замечания

Принципиальных замечаний к содержанию работы нет. Желательно уточнить стилистические формулировки в тексте автореферата.

Заключение

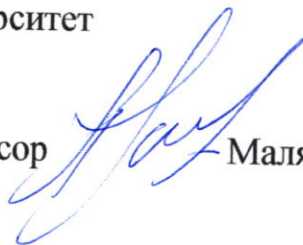
Диссертационная работа Шевцовой Вероники Ивановны на тему: «Комплексная методика ранней диагностики и профилактики ХОБЛ на основе анализа содержания в сыворотке неспецифических маркеров», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология, выполненная автором под научным руководством доктора медицинских наук профессора Зуйковой Анны Александровны, является законченной научно-квалификационной работой, соответствует специальности 14.01.25 – пульмонология, предлагает новое решение актуальной задачи практического здравоохранения – верификации роли цинка в патофизиологии ХОБЛ и использование автоматизированного расчета вероятности развития заболевания на основе данных опросника и определения уровня цинка в ранней диагностике ХОБЛ.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне полученных результатов, а также с учетом их практической значимости диссертационная работа Шевцовой В.И. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями и дополнениями от 21 апреля 2016 г.

№335, 02 августа 2106 г. №748, 29 мая 2017 г. № 650, 28 августа 2017 г. № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Отзыв обсужден на заседании кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от «17» апреля 2018).

Профессор кафедры
фтизиатрии и пульмонологии
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Малявин Андрей Георгиевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Тел.: 8 (495) 609-67-00, e-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись д.м.н., профессора Малявина А.Г.
«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России
доктор медицинский наук
профессор



Юрий Александрович Васюк

19.04.18