

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора РАН, члена-корреспондента РАН Зыкова Кирилла Алексеевича на диссертационную работу Щепихина Евгения Игоревича на тему «Совершенствование диагностики фиброобразования при интерстициальных заболеваниях легких», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.29. Пульмонология.

Актуальность диссертационного исследования

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — обширная группа патологических состояний, различающихся как в патогенетическом, клиническом, так и прогностическом смысле. Недавняя пандемия новой коронавирусной инфекции не только значительно модифицировала естественное течение предсуществующих ИЗЛ, но и возвела в особый ранг проблему интерстициальных изменений в легких в исходе перенесенного COVID-19. Прогностическая гетерогенность ИЗЛ проявляется в диаметрально противоположном характере их течения: респираторные симптомы и изменения в легких могут спонтанно саморазрешаться или регрессировать в условиях терапии при одних заболеваниях (например, при саркоидозе, криптогенной организующейся пневмонии и др.) и неуклонно прогрессировать при других (идиопатическом легочном фиброзе, идиопатическом плевропаренхиматозном фиброэластозе и др.). Зачастую именно развитие и темпы прогрессирующего фиброза (ПФ) легких определяют прогноз пациентов с ИЗЛ. Неблагоприятный прогноз, схожие траектории снижения легочной функции и сопоставимая эффективность антифибротических препаратов свидетельствуют о существовании общих патобиологических механизмов, лежащих в основе прогрессирующего легочного фиброза при ИЗЛ различной этиологии. Согласно современному состоянию проблемы, в основе дифференциальной диагностики интерстициальных заболеваний легких в настоящее время находятся правильно собранные и верно интерпретированные клиничко-anamnestические данные и сведения, полученные с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения, дополненные результатами

функциональных и лабораторных исследований, при этом роль и место инвазивных способов морфологической диагностики имеет хоть и бесспорно важное, но весьма ограниченное место. Надежных инструментов для ранней диагностики и достоверного прогнозирования развития прогрессирующего фиброза легких в момент первичной диагностики ИЗЛ в арсенале практического здравоохранения нет.

Таким образом, исследование, направленное на изучение и поиск неинвазивных маркеров фиброза легких с глобальной целью совершенствования ранней диагностики прогрессирующего фиброза легких представляется своевременным и важным с научной и практической точки зрения.

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

Соискателем точно и ясно обоснована актуальность выбранной темы исследования. Все 6 задач, сформулированных автором для достижения цели, были успешно решены. Правильный и логичный выбор дизайна исследования, достаточный объем наблюдений, подбор пациентов в соответствии с четко определенными критериями включения и исключения, использование современных методов обследования пациентов, адекватные методы математической обработки подтверждают достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность и научная новизна полученных результатов

Диссертационная работа Щепихина Евгения Игоревича, посвященная совершенствованию диагностики фиброобразования при интерстициальных заболеваниях легких является законченным научным исследованием, обладающим научно-практической значимостью. Ценность научного труда подтверждается тем, что автором впервые исследованы и доказаны возможности капилляроскопии ногтевого ложа в диагностике

прогрессирующего фиброза легких. Впервые в России проведено исследование и показана потенциальная диагностическая и прогностическая роль онкомаркеров СА 19-9 и СА 125 при интерстициальных заболеваниях легких. Получены неизвестные ранее данные о взаимосвязи капилляроскопических изменений, а также уровня онкомаркеров с функциональными изменениями и выраженностью интерстициальных изменений по данным ВРКТ органов грудной клетки и УЗИ легких. Результаты исследования были изложены в 7 публикациях, из них 5 статей в журналах, включенных в «Перечень рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 2 статьи в журналах из международной базы данных SCOPUS, также автором получен 1 патент РФ. Основные положения диссертации Щепихина Евгения Игоревича доложены и обсуждены на 10 Российских и международных форумах.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.

Значимость полученных Щепихиным Е.И. результатов для науки обусловлена выявлением неизвестных ранее данных о роли и месте метода капилляроскопии ногтевого валика и целесообразности исследования сывороточных концентраций гликопротеидов СА 19-9 и СА 125 в диагностике прогрессирующего легочного фиброза. На основании собственных научно-обоснованных данных автор диссертационного исследования предлагает практический алгоритм диагностики и выявления пациентов с наибольшим риском развития прогрессирующего легочного фиброза. Учитывая вышеизложенное, можно резюмировать, что диссертация Е.И. Щепихина представляет собой законченный концептуальный и целостный научный труд, а полученные в результате проведенного исследования данные позволяют расширить существующие знания о роли периферической микроциркуляции при прогрессирующем легочном фиброзе, а данные о роли капилляроскопии и измерения онкомаркеров в сыворотке крови пациентов с ИЗЛ позволяют улучшить диагностику и раннее прогнозирование развития прогрессирующего легочного фиброза. Работа является прикладным

научным исследованием, ее результаты могут быть применены для улучшения диагностики прогрессирующего фиброза при интерстициальных заболеваниях легких.

Содержание диссертационной работы.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, написана на 113 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы собственных результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 126 источников, из которых 10 отечественных и 116 иностранных. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами, 20 рисунками.

В разделе введение обоснована актуальность диссертационного исследования, сформулированы задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, апробация результатов, внедрение результатов, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

Обзор литературы основан на анализе 126 источников, из которых 10 отечественных и 116 иностранных. Представленный обзор состоит из 5 рубрик, подробно раскрывающих проблемы терминологии в отношении прогрессирующего легочного фиброза, современные данные по эпидемиологии ИЗЛ в Российской Федерации и Мире, полный обзор клинических, лабораторных и рентгенологических биомаркеров, используемых и изучаемых в качестве инструментов диагностики и прогнозирования прогрессирующего фиброобразования при ИЗЛ.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, его дизайн и этапы. Отражены подходы к формированию групп больных, критерии включения и исключения в исследование. Методы исследования изложены достаточно подробно и доступно. Дизайн исследования представлен в виде схемы, отражающей этапы с подробным описанием и методами статистической обработки материала.

В главе собственных результатов автор подробно останавливается на клинико-лабораторных, функциональных и рентгенологических характеристиках обеих изучаемых групп пациентов. Отдельными разделами показывает диагностическую и прогностическую ценность капилляроскопии ногтевого ложа при различных интерстициальных заболеваниях легких, роль и место сывороточных онкомаркеров СА 19-9 и СА 125 при интерстициальных заболеваниях легких, а также подробно освещает лабораторный этап исследования, в котором решалась амбициозная задача по изучению уровня матриксных металлопротеиназ и пропептидов коллагена, как возможных предикторов легочного фиброза. В конце главы автор критически анализирует полученные результаты, рассматривая их через призму современных литературных данных. Подробное описание результатов исследования отражает структурированный подход к успешному решению поставленных цели и задач настоящего исследования. Автор приводит клинические примеры, которые в должной степени иллюстрируют практическое использование капилляроскопии и исследования сывороточных гликопротеинов СА 19-9 и СА 125 в диагностике и прогнозировании течения интерстициальных заболеваний легких.

В заключении отражены все разделы диссертационного исследования, показана необходимость совершенствования существующих подходов к диагностике прогрессирующего легочного фиброза. Полученные автором данные и разработанный прогностический алгоритм имеют научную ценность и прикладное клиническое значение.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели, задачам и вытекают из данных, полученных в результате настоящего исследования. Выводы обстоятельные, подтверждаются статистическими расчетами. Практические рекомендации могут быть широко использованы в клинической работе.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты исследования могут использоваться в учреждениях пульмонологического профиля, амбулаторных и стационарных отделениях. Полученные автором данные могут быть использованы в учебном процессе для последипломного образования врачей-пульмонологов.

Личный вклад автора заключается в проведении всех этапов настоящего научного исследования. А именно: Щепихин Е.И. осуществлял разработку идеи, дизайна и протокола исследования, создание и ведение базы данных, лично осуществлял отбор пациентов в исследование и их дальнейшую курацию, самостоятельно осуществлял физикальное обследование пациентов, выполнял капилляроскопию ногтевого ложа и УЗИ легких, производил анализ результатов лабораторных и функциональных исследований, выполнял анализ данных ВРКТ. Также автор самостоятельно выбирал статистические инструменты и проводил математический анализ полученных данных. Текст диссертационного исследования и автореферат написаны автором лично.

Диссертационное исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» регистрационный №РК 122041100233-3 «Особенности течения различных заболеваний бронхо-легочной системы в современных условиях».

К представленной диссертационной работе есть ряд замечаний, которые носят преимущественно редакционный характер, а также ряд вопросов для обсуждения:

1. В чем состоит новизна одного из положений, выносимого на защиту, в котором указано, что «У пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом отмечается большая выраженность одышки по шкале mMRC, чаще выслушивается конечно-инспираторная крепитация при аускультации, и имеется достоверно большее нарушение параметров легочной функции и выраженность изменений по данным ВРКТ и УЗИ

легких, чем у пациентов с неПФ-ИЗЛ», учитывая, что нарастание именно этих параметров использовалось для включения пациентов в группу с прогрессирующим легочным фиброзом?

2. Учитывая тот факт, что нозологическая структура групп пациентов с прогрессирующим и непровиссирующим легочным фиброзом существенно различилась, желателъно представить данные, как именно отличались концентрации биомаркеров и параметры капилляроскопии внутри групп в зависимости от отдельных нозологических форм?

Заклучение

Диссертация Щепихина Евгения Игоревича на тему «Совершенствование диагностики фиброзообразования при интерстициальных заболеваниях легких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.29. Пульмонология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по совершенствованию неинвазивной диагностики фиброза при интерстициальных заболеваниях легких, путем изучения новых потенциальных биологических маркеров прогрессирующего фиброза, а именно микроциркуляторных нарушений методом капилляроскопии, изменения концентраций сывороточных онкомаркеров СА 19-9 и СА 125, а также матриксных металлопротеиназ 7 и 9, пропептидов коллагена 3 типа. Полученные результаты имеют существенное значение для медицинской науки и пульмонологии, в частности.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, диссертационная работа Щепихина Евгения Игоревича на тему «Совершенствование диагностики фиброзообразования при интерстициальных заболеваниях легких», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует требованиям п.9 и 10 Положения « О порядке присуждения

ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология.

Заместитель директора по научной и инновационной работе
ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России

доктор медицинских наук,
профессор,
член-корреспондент РАН

02.08.2024



Зыков Кирилл Алексеевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт пульмонологии" Федерального медико-биологического агентства России;

115682, Российская Федерация, г. Москва, Ореховый бульвар, д.28; стр.10

тел.: 8/ 985-410-39-00 ; <https://pulmonology-fmba.ru>;

эл. почта: secretary@pulmonology-fmba.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора, члена - корреспондента РАН
Зыкова К.А. удостоверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НИИ пульмонологии»
ФМБА России



доктор медицинских наук

Бабаджанова Гульнара Юсуповна