

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Бекетова Владимира Дмитриевича на тему: «Клиническое значение определения сурфактантных протеинов А и D в сыворотке крови больных саркоидозом и идиопатическим легочным фиброзом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

**Актуальность выполненного исследования.** Диссертационное исследование Владимира Дмитриевича Бекетова, связано с увеличением распространенности и медико-социальной значимости интерстициальных заболеваний легких, что является несомненно актуальным.

В последние десятилетия интерстициальным болезням легких уделяется особое внимание в виду их неуклонно прогрессирующего течения с формированием дыхательной недостаточности. Несмотря на распространенное мнение о том, что большинство форм этой гетерогенной группы регистрируются у лиц после 60 лет, описаны результаты эпидемиологических и клинических исследований с включением больных среднего работоспособного возраста для легочного фиброза и молодых пациентов с саркоидозом. Настороженность врачей первичного звена здравоохранения в отношении диагностики интерстициальных болезней легких, низкая. Саркоидоз и идиопатический легочный фиброз являются самыми распространенными представителями группы интерстициальных поражений легких. В настоящее время ведущим диагностическим методом является компьютерная томография высокого разрешения, выделены рентгенологические критерии, позволяющие с высокой степенью достоверности определить характер патологии.

Дополнительно выявленное снижение диффузионной способности легких, формирование дыхательной недостаточности дополняют клиническую картину. Однако, как правило, указанные проявления свидетельствуют о далеко зашедших поражениях, особенно в случаях идиопатического легочного фиброза. С другой стороны, многообразие внелегочных проявлений, чаще регистрируемых у больных саркоидозом, реже при легочном фиброзе, заставляют проводить нелегкий и затратный по временным параметрам и стоимости дифференциально-диагностический поиск. Вышеизложенное определяет актуальность выбранной для диссертационного исследования темы, так как наличие лабораторных критериев повреждения легочных структур

позволит оптимизировать диагностику и динамическое наблюдение саркоидоза и идиопатического легочного фиброза, а также других интерстициальных заболеваний легких, значимость исследования для научной специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

**Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность.** Научная новизна результатов исследований, полученных Владимиром Дмитриевичем Бекетовым, не вызывает сомнения. Впервые в отечественной практике на основании изучения основных форм интерстициальных болезней легких установлена связь сурфактантных сывороточных протеинов А и D с рентгенологическими и морфологическими стадиями идиопатического легочного фиброза, саркоидоза, а также показано, что сурфактантный протеин А преимущественно отражает стадию воспаления, а сурфактантный протеин D – стадию формирования и прогрессирования фиброза.

Впервые проведено сопоставление уровней SP-A и SP-D с активностью АПФ в крови больных идиопатическим легочным фиброзом и саркоидозом на стадиях альвеолита и прогрессирующего легочного фиброза, продемонстрирована прямая корреляция роста SP-A с повышением активности АПФ, обратная связь между увеличением в крови SP-D и снижением активности АПФ в сыворотке крови.

Впервые отмечена более высокая степень выраженности стадии альвеолита у больных с идиопатическим легочным фиброзом и саркоидозом, имеющих внелегочные проявления, что характеризуется более высокими сывороточными значениями SP-A.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, имеют полноценное обоснование. Это подтверждается качественно выполненным обзором научной литературы по теме исследования, выбранным дизайном исследования, с применением современных клинических, морфологических, инструментальных и лабораторных методов исследования, тщательно выделенными критериями включения и исключения. Сформированы адекватные поставленным цели и задачам группы больных. Правильно, с учетом возрастных особенностей подобрана группа контроля.

Достоверность и обоснованность результатов, полученных Владимиром Дмитриевичем Бекетовым, определяется большим объемом клинических и лабораторных данных, полученных при исследовании, репрезентативностью выборки. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций и заключений, полученных в диссертации, подтверждается корректным использованием современных методов статистического анализа. Корреляционный анализ полученных данных проводился по методикам Спирмана, Гамма и Кендалля с учетом наличия количественных и качественных показателей. Для характеристики качественных (бинарных) параметров использовали метод анализа таблиц сопряженности по критерию Хи-квадрат Пирсона.

Задачи исследования определены конкретно, сформулированы четко, отражают основные этапы исследования, отвечают поставленной цели. Следует отметить, что исследование Владимира Дмитриевича Бекетова проведено на высоком методическом уровне, дизайн соответствует цели работы. Положения, выносимые на защиту, и выводы основаны на полученных научных данных, что также представляется крайне важным.

Достоверность полученных данных подтверждается результатами клинических и лабораторных исследований, апробацией основных результатов исследования на всероссийских конгрессах, конференциях и в опубликованных работах. Апробация работы состоялась 21.12. 2017г. на совместном заседании кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова и кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова и врачей Университетской клинической больницы №3, клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний имени Е.М. Тареева.

Следует отметить репрезентативность материала, полученного в результате проведенных исследований, обоснованность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Выводы логично вытекают из материалов проведенного исследования, подкреплены полученными

фактическими результатами, научно обоснованны и полностью соответствуют поставленным задачам.

Также важным представляется то, что по теме диссертационной работы опубликовано 4 научные работы в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

**Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования.** Результаты диссертационного исследования Владимира Дмитриевича Бекетова имеют важное значение для науки и практики, развития как научной специальности внутренние болезни, так и медицинской отрасли знаний в целом, так как в диссертационной работе решена научная задача, выделения лабораторных маркеров, способствующих оптимизации комплексной диагностики и мониторинга течения наиболее распространенных интерстициальных заболеваний легких – саркоидоза и идиопатического легочного фиброза. Автором обосновано, что исследованные сурфактантные протеины А и D могут быть рекомендованы в диагностический алгоритм оценки активности и риска прогрессирования обоих заболеваний. Доказано, что показатели сурфактантных протеинов А и D целесообразно сопоставлять с результатами рентгенологического обследования, морфологической картиной, учитывая, что признаки активного альвеолярного воспаления имеют прямую корреляцию с повышением сурфактантного протеина А, а формирующийся и прогрессирующий легочный фиброз – прямую корреляцию с сурфактантным протеином D в крови. Автором предложена шестимесячная кратность определения этих маркеров, которая определена в том числе с помощью элементов проспективного статистического анализа методом дистанции (расстояния) взвешенных квадратных отклонений (наименьших квадратов).

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность пульмонологического, ревматологического отделений Университетской клинической больницы №3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, в учебном процессе на кафедре внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Московского государственного медицинского университета имени М. В. Ломоносова.

Целесообразно рассмотреть возможность применения изученных лабораторных параметров в диагностический алгоритм всех интерстициальных болезней легких, учитывая единообразие их патогенетических стадий для оценки активности как воспалительного процесса на территории альвеол, так и степени распространения фиброза легочных структур. Результаты исследования могут иметь более широкое использование в научных исследованиях, учебном процессе высших медицинских учебных заведений при преподавании внутренних болезней, пульмонологии, в системе подготовки студентов, клинических ординаторов, аспирантов; для практического применения в терапевтических и пульмонологических отделениях городских и областных лечебно-профилактических учреждений, а также на уровне поликлинического звена системы здравоохранения: работе терапевтов, врачей общей практики (семейных врачей), пульмонологов. Материалы диссертации также могут быть использованы руководителями медицинских организаций и научно-исследовательских работах терапевтического и пульмонологического профиля.

Отрадно также, что высока доля личного вклада автора в проведение научных исследований, которая заключалась в непосредственном участии в выполнении исследований по всем разделам диссертационной работы, а именно в формировании направлений и дизайна исследования; получении исходных данных в клинических, функциональных, лабораторных исследованиях; выполнении обработки, обобщении и интерпретации результатов исследования и данных литературы; обосновании выводов; подготовке публикаций по выполненной работе.

**Оценка содержания диссертации.** Структура и объем диссертации. Диссертационная работа Бекетова Владимира Дмитриевича на тему «Клиническое значение определения сурфактантных протеинов А и D в сыворотке крови больных саркоидозом и идиопатическим легочным фиброзом» написана в классическом стиле, характеризуется логичностью изложения, ее структура полностью соответствует указанной теме и представляет собой законченное научное исследование. Работа изложена на 151 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуж-

дения, выводов и практических рекомендаций, содержит 61 таблицу, 22 рисунка. Список литературы представлен 274 источниками, из них 74 отечественными.

Введение отражает актуальность исследования, цели, задачи работы, положения, выносимые на защиту. Формулировки цели и задач исследования не вызывают сомнения.

В первой главе автором проведен анализ данных отечественных и зарубежных источников литературы с критическим анализом исследованных лабораторных параметров, предложенных в качестве диагностических маркеров саркоидоза и идиопатического легочного фиброза.

Во второй главе представлен дизайн исследования, критерии включения и исключения больных, обоснование первичной группировки 81 обследованного пациента. Даны клиническая характеристика групп, описание примененных инструментальных и лабораторных методов исследования. Автор обосновал введение подгрупп, что позволяло учесть общие для обоих изучаемых заболеваний патологические стадии: альвеолита и прогрессирующего фиброза. Обосновано применение многокомпонентного статического анализа на основании анализа характера распределения полученных результатов.

Третья глава содержит результаты исследования с подробной характеристикой групп обследованных больных по клиническим, инструментальным, морфологическим и лабораторным критериям. Выделены функциональные и рентгенологические показатели в каждой группе. Результаты подробно описаны, представлены в логично построенных таблицах, гистограммах, проиллюстрированы клиническими наблюдениями. Значительное место занимает статистический анализ полученных данных. Продемонстрированы многочисленные корреляции, в том числе между количественными и качественными показателями, отдельно проведен анализ бинарных показателей, который позволил исключить гендерные и возрастные критерии как определяющие риск прогрессирования легочного фиброза и саркоидоза и выявил влияние внелегочных поражений в целом на риск прогрессирования обоих заболеваний. Статистический анализ, выполненный на основе метода дистанс взвешенных квадратных отклонений позволил автору ранжировать по-

лученные результаты для оценки отдельных диапазонов изученных лабораторных параметров. Статистический анализ удачно проиллюстрирован таблицами и рисунками.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов, в которой автор представил достаточно подробный и критический анализ изученных лабораторных параметров.

Сформулированные выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным цели и задачам, основываются на достоверных результатах, обоснованы проведенным комплексным статистическим анализом.

В целом, диссертационная работа Бекетова Владимира Дмитриевича на тему: «Клиническое значение определения сурфактантных протеинов А и D в сыворотке крови больных саркоидозом и идиопатическим легочным фиброзом» представляет собой законченное научное исследование, выполненное на хорошем методологическом уровне. В результате выполненного исследования достигнута поставлена цель и определено клиническое значение изученных лабораторных параметров.

К достоинствам работы следует отнести логически выстроенный план исследования, подробное представление полученных результатов, современную математическую обработку и наглядное представление данных, их критический анализ в главе «Обсуждение». Особого внимания заслуживает комплексный статистический анализ, который позволил не только выявить корреляционные связи, оценить отдельные диапазоны наиболее значимых изученных параметров, выполнить много факторный анализ, но и с высокой степенью достоверности предсказать возможность наступления событий, в том числе терминальной дыхательной недостаточности. Данный подход с одной стороны, подтверждает диагностическую ценность сурфактантных протеинов, демонстрирует их прогностическую значимость, а с другой, дает основание к проведению дальнейшего научного поиска, с целью максимально ранней диагностики неуклонно прогрессирующих форм интерстициальных болезней легких. Это также позволяет в относительно благоприятной, с точки зрения прогноза, группе саркоидоза выявить тех пациентов, у которых максимально высок риск формирования выраженного легочного фиброза.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.** Согласно представленным диссертации и автореферату, который полностью отражает основное содержание диссертации, сохраняет структуру и последовательность изложения материала, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 «Положения о порядке присуждения ученых степеней». Выводы и практические рекомендации диссертационной работы Владимира Дмитриевича Бекетова получены на достаточном объеме клинических, функциональных и лабораторных исследований и являются логическим завершением проведенного исследования, что обеспечивает их репрезентативность. Выводы и практические рекомендации обоснованы, соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту, отражают научную новизну работы и имеют явную практическую направленность. Диссертационная работа Бекетова Владимира Дмитриевича на тему: «Клиническое значение определения сурфактантных протеинов А и D в сыворотке крови больных саркоидозом и идиопатическим легочным фиброзом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук полностью соответствует паспорту заявленной научной специальности 14.01.04 – внутренние болезни. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

**Несмотря на общую положительную оценку работы при ее рецензировании возникли следующие вопросы:**

1. Планирует ли соискатель, исходя из полученных данных, доказанности и информативности лабораторных критериев диагностики саркоидоза и идиопатического легочного фиброза инициировать внесение дополнений в действующие федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению саркоидоза и идиопатического легочного фиброза, а также учитывая медико-социальную значимость данных заболеваний рекомендовать включение данных лабораторных критериев в программу обследования работающих, предусмотренную приказом №302н МЗ и СР РФ от 12.04.2011 года «Об утверждении Перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования) и Порядка проведения предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работ-



ников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда», в плане ранней диагностики данных заболеваний и регламентации перечня лабораторных и инструментальных исследований, включаемых в программу обследования массовых контингентов?

2. Исходя из установленного клинического значения определения сурфактантных протеинов А и D в сыворотке крови больных саркоидозом и идиопатическим легочным фиброзом и патогенетической общности механизмов фиброза легочной ткани, возможно ли использование данных лабораторных маркеров в диагностике профессионального фиброза при экзогенном токсическом альвеолите и пневмокониозах от воздействия различных видов промышленных фиброгенных аэрозолей?

**Кроме того, представляется необходимым сделать ряд замечаний:**

1. Во-первых, выделение подгрупп фактически носит характер перегруппировки изначально отобранных пациентов, что, несомненно является правильным этапом исследования, однако, требует более подробного обоснования, чем это представлено.

2. Во-вторых, выбор статистического анализа на основе метода дистанс взвешенных квадратных отклонений также требует более подробного обоснования.

3. В-третьих, выборка пациентов, насчитывающая 81 пациента, трактуется как недостаточная при анализе чувствительности и специфичности, основных изученных автором лабораторных маркеров. При этом получены достоверные положительные результаты, о чем свидетельствует площадь под ROC-кривой, однако, эти данные не учтены в выводах.

Наличие вопросов и замечаний носит дискуссионный характер и ни в коей мере не снижает научную и практическую значимость диссертационной работы Владимира Дмитриевича Бекетова.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Владимира Дмитриевича Бекетова выполнена на высоком научном уровне и представляет собой законченную самостоятельную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований представлено новое решение актуальной научной задачи в области внутренних болезней по оптимизации комплексной диагностики

