ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, Д.В. Бестаева на диссертацию Овсянниковой Ольги Борисовны «Клинико-инструментальная характеристика интерстициального поражения лёгких при системной склеродермии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология.

Актуальность исследования

Интерстициальное поражение лёгких (ИПЛ) относится к одному из основных проявлений системной склеродермии (ССД), распространённость которого варьирует от 25 до 90% в зависимости от этнической принадлежности пациентов. Основной причиной летальности при ССД является склеродермическое поражение внутренних органов, при этом на долю ИПЛ приходится 19% случаев.

ИПЛ развивается на ранних сроках ССД и характеризуется поражением интерстициальной ткани лёгкого с различным сочетанием процессов воспаления и фиброза. Морфологической основой ИПЛ является разрастание соединительной ткани в межальвеолярных перегородках, стенках сосудов, периваскулярно, перибронхиально, преимущественно в базальных отделах и субплеврально. Гистологический вариант ИПЛ при ССД представлен преимущественно картиной неспецифической пневмонии (76%), в то же время обычная интерстициальная пневмония выявляется в 11% случаев.

ИПЛ у пациентов с ССД длительное время может протекать бессимптомно, так как клиническая картина неспецифична. На первый план выходит одышка, индуцированная физической нагрузкой, редко - непродуктивный кашель, при этом одышка может выявляться даже у пациентов с рентгенологически невыявленным ИПЛ. Для диагностики ИПЛ используют инструментальные методы обследования (рентгенологическое исследование, компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), функциональные лёгочные тесты (ФЛТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) лёгких).

По данным рентгенологического обследования ИПЛ выявляется у 33-40%, при КТВР – у 60-90% больных ССД, поэтому КТВР играет ведущую роль в диагностике ИПЛ у больных с ССД.

В настоящее время динамические изменения в лёгких при ССД изучены недостаточно, нет общепринятой количественной и качественной оценки фиброза легких по данным КТВР, не определено место УЗИ в диагностике интерстициального поражения легких**.** В связи с этим остается актуальной длительная динамическая оценка больных ССД с ИПЛ при помощи КТВР и ФЛТ, кроме того перспективным является изучение воспроизводимости УЗИ, предикторов прогноза, вариантов течения заболевания.

Новизна исследования

Впервые в отечественной ревматологии было проведено пятилетнее наблюдение за больными ССД с разным течением ИПЛ, что на сегодняшний день является весьма актуальным и своевременным. Автору удалось обосновать алгоритм первичного и динамического обследования больных с ИПЛ в рамках ССД, который включает в себя проведение КТВР, УЗИ легких, ФЛТ, а также оценить качественные изменения в легких по шкалам КТ-признаков и прогноз заболевания.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций

Диссертация изложена на 182 страницах, содержит 56 таблиц и 35 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением используемых методов исследования, собственных результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 17 отечественных и 217 зарубежных источников.

Во введении работы обосновывается актуальность исследования, формулируется научная новизна и практическая значимость работы, определяются

цель и задачи исследования, описывается структура работы, ее апробация и положения, выносимые на защиту.

В первой главе содержится достаточно полный обзор литературы, информация о результатах исследований, посвященных этой проблеме. Представлено состояние проблемы на настоящий день, подробно описаны и разобраны КТ шкалы для оценки ИПЛ с акцентом на их сильные стороны и возможные ограничения для клинической практики. Автор обосновывает необходимость использования разных КТ шкал с отдельной оценкой легочного фиброза, «матового стекла», «сотового легкого»; целесообразность разделения легких на анатомические зоны (зона крупных сосудов, от дуги аорты до нижних легочных вен, над куполом диафрагмы), чем деления на доли легкого.

Автором освещены исторические аспекты применения УЗИ легких, ультразвуковая семиотика различных заболеваний, подробно описаны механизмы возникновения ультразвуковых феноменов. Целесообразным представляется более подробное описание и иллюстрация рисунками современной методики УЗИ легких, а не впервые предложенной D. Lightenstein.

Вторая глава посвящена клинической характеристике материала исследования, методам лабораторного и инструментального обследования. Клиническое обследование включало методики, принятые в ревматологии для оценки активности и тяжести заболевания. Лабораторные методы обследования проводились унифицированными методами в лаборатории ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В исследование было включено клиническое, биохимическое и иммунологическое обследование. Всем больным, включенным в 5-ти летнюю динамику ИПЛ, проводилась рентгенография легких и исследование функциональных легочных тестов; 77 больным проводилась КТ легких в 3х точках. Для оценки УЗИ легких была сформирована группа из 60 больных с ССД и группа контроля (n=30) без какого – либо системного заболевания.

Анализ полученных результатов проведен тщательно, использованы корректные методы статистической обработки данных (Statistica 10.0).

В третьей главе, которая является основной клинической главой диссертационной работы, представлены полученные автором результаты длительного динамического наблюдения когорты больных ССД и ИПЛ. Глава включает клинико-инструментальную характеристику когорты больных ССД, наблюдавшихся в течение 5 лет. В соответствии с оценкой данных КТ грудной клетки через 5 лет, больные были разделены на 3 группы: с положительной динамикой ИПЛ (n=16 (21%)), без динамики (n=39 (50%)) и отрицательной динамикой ИПЛ (n=22 (29%)). В работе проводилось сравнение основных рентгенологических проявлений в группах с разной динамикой ИПЛ. У больных с положительной динамикой ИПЛ КТ картина сопровождалась исчезновением или замещением симптома «матового стекла» мягкими ретикулярными изменениями. В то время как отрицательная динамика ИПЛ сопровождалась нарастанием смешанных («сотовое легкое», «матовое стекло») и ретикулярных изменений. Только в группе с отрицательной динамикой отмечалось существенное нарастание частоты проявлений всех рентгенологических признаков ИПЛ, что наглядно демонстрирует его прогрессирование.

Автором была проведена динамическая оценка отдельных показателей ФЛТ, таких как ФЖЕЛ, ОФВ1 и ДСЛ у больных с разной динамикой ИПЛ. Динамика ИПЛ по данным КТ сопровождалась однонаправленными изменениями ФЖЕЛ, на фоне достоверного снижения ДСЛ за 5 летний период наблюдения.

Автором продемонстрировано, что из клинических проявлений ССД только одышка может рассматриваться как симптом прогрессирования заболевания: она нарастала и была достоверно выше в группах с отрицательной динамикой результатов КТВР легких и более тяжелым течением ИПЛ по сравнению с группой с положительной динамикой данных КТВР.

Особую ценность представляет попытка автора определить косвенные признаки неблагоприятного прогноза при ССД. Так, прогрессирование фиброза в виде увеличения размеров и количества булл и бронхоэктазов, утолщения плевры рассматриваются как признаки неблагоприятного прогноза, напротив, ретикулярные изменения - более благоприятного течения ИПЛ.

Одной из важных составляющих в изучении ССД является определение тяжести и активности ССД, так как нет четких периодов обострения и ремиссии. Поэтому в работе проводилась динамическая оценка суммарного индекса тяжести (СИТ) и индекса активности (ИА). За период наблюдения у больных с отрицательной динамикой ИПЛ произошло достоверное увеличение индекса тяжести, а среднее его значение в конце исследования было больше 3 баллов, что свидетельствовало об активности заболевания. Оценка индекса тяжести для каждого органа очень трудоемка, поэтому в работе использовался суммарный индекс тяжести, который достоверно нарос в группе с отрицательной динамикой. Таким образом, отрицательная динамика по КТ ассоциировалась с повышением ИА и СИТ.

Неоднозначной представляется связь ИПЛ с аутоиммунными антителами, изученная в работе. Известно, что антитела (АТ) к Scl-70 являются неблагоприятным предиктором развития ИПЛ. В работе Овсянниковой О.Б. была произведена оценка динамики показателей ФЖЕЛ и ДСЛ у больных позитивных по АТ к Scl-70. У больных негативных по АТ к Scl-70, выявлено увеличение ФЖЕЛ с 91,4±17,4% до 99,1±20% ($p<0,001$), позитивных по АТ к Scl-70, показатель не менялся (85,4±17,3 и 86±21%) и, если в начале исследования показатели ФЖЕЛ у пациентов без и с АТ к Scl-70 не различались между собой, то через 5 лет этот показатель оказался более высоким в группе больных без АТ к Scl-70 по сравнению с пациентами с данными аутоантителами ($p=0,009$).

Для оценки активности многих ревматических заболеваний используется определение высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), однако ССД сопровождается низким воспалительным ответом. В работе сопоставлены маркеры воспаления с параметрами функциональных легочных тестов и ИА, и СИТ у пациентов с разной динамикой ИПЛ. Значения вчСРБ лучше коррелировали с показателями ФЛТ, СИТ и ИА, чем значения СОЭ.

Важным фрагментом работы явилось проведение дискриминантного анализа. В результате была сформирована формула, по результатам которой можно предварительно судить о прогнозе заболевания.

Формула: 3.14*матовое стекло +0,70*активность EScSG (на момент осмотра)-1,326*ФЖЕЛ - 0,1*максимальная суточная доза ГК+0,136 * γ-глобулины+1.066*ЦФ-1.075*ДСЛ (годовая точка) ≤ 5,8

Значения формулы >5,8 – соответствуют неблагоприятному прогнозу. С помощью ROC анализа была определена точка разделения для благоприятного прогноза. Таким образом, значения формулы до 4,7 соответствовали зоне благоприятного прогноза; интервал от 4.8 до 5.7 соответствовал стабилизации состояния и выше 5,8 – зоне плохого прогноза.

Впервые в России была проведена оценка надежности рентгенологических шкал (шкалы Wells, Kazerooni и Warrick). На основании расчета коэффициента внутриклассовой корреляции (ICC – intraclass correlation coefficient), наиболее достоверные результаты со статистической точки зрения показала шкала A.U. Wells, но только для одномоментного исследования.

Одним из важных фрагментов работы стало изучение ультразвуковой оценки легких у больных ССД. Автором была предложена собственная модификация протокола оценки количества ультразвуковых комет по переднебоковой и задней поверхностям грудной клетки. Данные УЗИ легких сопоставлялись с результатами КТВР. С помощью шкалы Goh. оценивался объем поражения легких более и менее 20% и данные были сопоставлены с количество УЗ комет. У больных ССД с объемом поражения легких более 20%, количество УЗ комет было достоверно больше, чем у больных с поражением легких менее 20%. Эти данные свидетельствовали о соответствии количества УЗ комет выраженности и распространенности рентгенологических изменений по данным КТВР легких. При сопоставлении количества УЗ комет со средними значениями ФЖЕЛ и ДСЛ была получена обратная корреляция. Таким образом, по полученным результатам с помощью УЗИ легких можно оценить не только распространённость интерстициального процесса, но и судить о выраженности функциональных нарушений у пациентов с ССД. В работе получена хорошая межоператорская воспроизводимость, высокая чувствительность (80%) и специфичность (97%) УЗИ легких.

Для выявления интерстициального поражения легких у больных ССД автор предлагает более безопасный и дешевый метод – УЗИ. В то же время УЗИ может быть использовано как показание к проведению КТВР и в дальнейшем для динамического наблюдения.

В обсуждении автор достаточно убедительно обосновывает основные положения диссертации, подробно анализируя полученные результаты и сопоставляя их с данными зарубежной литературы. Заключение полностью отражает содержание работы, а выводы соответствуют поставленным целям и задачам.

Анализируемый материал достаточен для получения достоверных данных, а избранные методы исследования современны, соответствуют поставленным задачам, что позволило автору обоснованно сформулировать выводы и практические рекомендации.

Таким образом, диссертационная работа Овсянниковой О.Б. выполнена на современном научно-методическом уровне. Основные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, базируются на результатах диагностических и клинических исследований. Методически правильный подход к изучению проблемы, четкое формулирование цели и задач исследования, число больных ССД, включенных в исследование достаточно для решения поставленных задач и научных обобщений. Использование современных методик, статистическая обработка данных, глубокий анализ полученных результатов, подтверждают достоверность исследования, обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Результаты работы были многократно доложены и обсуждены на конгрессах и научно – практических конференциях, в том числе с международным участием. Результаты исследования внедрены в практическую работу клиники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, материалы диссертации используются при проведении семинаров и практических занятий для практических врачей.

Практическая значимость выполненной диссертационной работы О.Б. Овсянниковой заключается в том, что с помощью длительного 5-ти летнего исследования ИПЛ, выделены 3 варианта течения (с положительной динамикой ИПЛ, стабилизация процесса и с отрицательной динамикой ИПЛ) и дана подробная их клинико-инструментальная характеристика. Предложены формула и зоны прогноза заболевания. В ходе исследования разработан и усовершенствован алгоритм первичного и динамического ведения больных ССД. В алгоритм первичного обследования были включены не только используемые ранее методы исследования, такие как КТВР органов грудной клетки, спирометрия и ДСЛ, но и метод УЗИ легких. Показана хорошая чувствительность и воспроизводимость УЗИ.

По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Автореферат достаточно полно отражает основные результаты исследования, а также положения, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации.

Существенных замечаний по работе нет. Возникающие при прочтении диссертации вопросы носят дискуссионный характер и отражают интерес к ней.

Заключение

Диссертация Овсянниковой Ольги Борисовны «Клинико-инструментальная характеристика интерстициального поражения легких при системной склеродермии» является законченной квалификационной научной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, связанной с длительной клинико-инструментальной характеристикой интерстициального поражения легких при системной склеродермии и выделение вариантов течения. Результаты работы имеют существенное значение для ревматологов, поскольку на основании длительного 5-ти летнего исследования сформирован алгоритм первичного и динамического обследования больных ССД. Освоен и внедрен новый для ревматологии метод УЗИ легких для выявления интерстициального поражения легких.

По актуальности темы, методологическому уровню исследования, научной новизне и практической значимости, диссертационная работа Овсянниковой Ольги Борисовны соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология.

Официальный оппонент:

врач ревматологического отделения
Клинической больницы Северо-Осетинской
государственной медицинской академии
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук Д.В. Бестаев

«10» ноября 2017 г.

Подпись Бестаева Д.В. заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО СОГМА
Минздрава России, д.х.н., профессор Р.В. Калагова

362019, РСО-Алания г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40
ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России
+7 (8672) 53-03-97; +7 (8672) 56-32-98
e-mail: sogma.rso@gmail.com

ВЕРНО: начальник отдела кадров
и документооборота ФГБОУ ВО
СОГМА Минздрава России
Караева Р.И.