



Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Кировская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России)

ул. К. Маркса, 112, г. Киров, 610998
ИНН/КПП 4346010151/434501001
ОКПО 10942252, ОГРН 1034316504540
тел.: (8332) 64-09-76; тел./факс: (8332) 64-07-34
E-mail: odpo@kirovgma.ru
www.kirovgma.ru

06.03.2015 № 363-01-20

На № _____

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Лихачевой Надежды Сергеевны «Маркеры воспаления, состояние липидвысвобождающей способности лейкоцитов и нарушение противомикробной защиты у больных внебольничной пневмонией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Диссертационный совет Д 208.067.03 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по специальностям: 14.01.04 – внутренние болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность избранной темы диссертационного исследования Надежды Сергеевны Лихачевой определяется высокой распространенностью внебольничных пневмоний в мире и несмотря на успехи клинической фармакологии все еще значительным количеством летальных исходов, что делает данную патологию одной из важнейших проблем современной респираторной медицины. Никто не будет отвергать тот факт, что первостепенной причиной развития пневмонии является снижение защитных сил макроорганизма. Поэтому важно продолжать изучение не только современной этиологии и связанных с этим методов лечения, а в основном в этом направлении проходят сейчас исследования, но и современного патогенеза внебольничной пневмонии.

Большое внимание ученых сегодня привлекает изучение сывороточных маркеров системной воспалительной реакции: интерлейкинов, фактора некроза опухоли в качестве критериев тяжести течения внебольничных пневмоний, связанных с этим особенностей клинических проявлений и исходов.

В последние десятилетия были опубликованы данные о новых механизмах противомикробной защиты, появился новый метод оценки функции лейкоцитов - нейтрофилов высвободить белково-липидные комплексы, содержащие дефензины, С-реактивный пептид и липопротеиды, именно за последний компонент такая функция получила название «липидвысвобождающая способность лейкоцитов». Оценка ЛВСЛ была проведена в исследованиях пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и атеросклерозом различных локализаций, что позволяет сегодня прогнозировать по данному параметру тяжесть системных воспалительных реакций при этих состояниях, осуществлять прогноз и выбирать тактику лечения.

В патогенезе внебольничной пневмонии и оценке состояния противомикробной защиты больных различных возрастных групп роль нарушений

образования и высвобождения нейтрофилами белково-липидных комплексов не изучалась. Особенно актуальными являются вопросы раннего прогнозирования сниженной противомикробной защиты у пациентов с пневмониями, что является важным моментом профилактики осложнений и тяжелых вариантов течения заболевания, это позволит снизить период нетрудоспособности, являющийся сегодня важным для экономического развития нашей страны.

С учетом большой медицинской и социальной значимости перечисленных вопросов внутренней медицины и клинической иммунологии, тема данного диссертационного исследования является актуальной.

Обоснованность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется достаточным по объему клиническим материалом проведенного двухэтапного проспективного исследования по оценке взаимосвязей нарушений липидвысвобождающей способности лейкоцитов с тяжестью течения внебольничной пневмонии, симптомами снижения противомикробной защиты, изменением показателей системной воспалительной реакции в динамике течения пневмонии, и применением диссертантом современных методов статистического анализа.

На 1-м этапе исследования автором был проведен отбор пациентов с внебольничной пневмонией – жителей г. Перми в клинические группы, где были учтены тяжесть течения болезни, исключены пациенты с сопутствующими заболеваниями, было сделано распределение по возрасту, а также учтен такой важный отягощающий фактор любой респираторной патологии - как курение. Проведено достаточно глубокое клиническое и лабораторное обследование этих пациентов с изучением активности провоспалительных цитокинов, использована уникальная методика диагностики ЛВСЛ. Изучена при помощи анкетирования распространенность факторов риска снижения противомикробной защиты у пациентов в зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии.

На 2-м этапе исследования была проведена оценка ЛВСЛ в динамике на фоне лечения, изучены возможности ее восстановления у пациентов с внебольничной пневмонией, выявлены закономерности, характерные для лиц разных возрастных групп и для лиц с тяжелым течением заболевания.

На основании полученных результатов Надеждой Сергеевной Лихачевой логично выстроена гипотеза о роли липидвысвобождающей способности лейкоцитов в нарушении противомикробной защиты у больных внебольничной пневмонией. Выводы вытекают из материалов диссертации и полностью соответствуют поставленной цели и задачам. Практические рекомендации отражают полученные автором результаты и могут быть использованы для оказания помощи больным внебольничной пневмонией.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы Лихачевой Н.С. сомнений не вызывает. Впервые для выявления клинических признаков нарушения противомикробной защиты применен метод опроса с использованием стандартизированной анкеты, что позволило установить у каждого второго пациента с внебольничной пневмонией данные нарушения. Среди курящих и среди пациентов с тяжелым течением внебольничной пневмонии клинические нарушения противомикробной защиты достигают 65%.

Данные теоретические аспекты исследования дополняют имеющиеся сведения о развитии внебольничной пневмонии и могут быть использованы в клинической работе для прогнозирования и проведения профилактики такой частой респираторной патологии как внебольничная пневмония.

Впервые изучены особенности липидвысвобождающей способности лейкоцитов в зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии. Установлены взаимосвязи между клиническими критериями тяжести течения внебольничной пневмонии,

сывороточными биомаркерами воспаления и липидвысвобождающей способностью лейкоцитов. Установлено снижение ЛВСЛ в период разгара и восстановление ее в период реконвалесценции у пациентов с тяжелым течением заболевания. Отсутствие динамики величины липидвысвобождающей способности лейкоцитов в процессе лечения выявлено у больных с затяжным течением заболевания. Определено отрицательное влияние курения на динамику липидвысвобождающей способности лейкоцитов в процессе течения внебольничной пневмонии.

С точки зрения практической медицины данный метод необходимо использовать для прогнозирования неблагоприятного течения ВП, что позволит обосновывать более активную лечебную тактику уже с первых дней лечения таких пациентов, что очень важно сегодня и с экономической точки зрения.

В научном плане результаты исследования открывают новые перспективы в изучении состава белково-липидных комплексов, синтезируемых нейтрофилами больных различными клиническими формами патологии респираторного тракта и других органов. Особенно это касается патологии внутренних органов людей зрелого, пожилого и старческого возрастов. В целом работа заставляет задуматься, насколько еще не изучена роль нейтрофилов в патологии заболеваний внутренних органов.

Диссертационная работа Лихачевой Н.С. характеризуется достаточным количеством пациентов, прошедших всестороннее комплексное обследование. В диссертации использованы современные классификации пневмонии, рекомендованные международными и российскими экспертами. Исследование выполнено на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленными целью и задачами. Наряду с традиционными, принятыми нормативными документами методами исследования, в работе применена оригинальная стандартизированная анкета для выявления клинических признаков нарушения противоинфекционной защиты у больных с внебольничной пневмонией и современная новаторская методика функционального исследования нейтрофилов.

Полнота и глубина материала в достаточной мере обосновывает выводы и рекомендации, вытекающие из полученных автором результатов. Качественная статистическая обработка фактического материала с использованием методов медико-биологической статистики не вызывает сомнений в достоверности основных положений диссертации, выводов и практических рекомендаций.

Практическая значимость представленной диссертации не вызывает сомнений. Результаты, полученные автором, вносят существенный вклад в клиническую медицину и демонстрируют новые факторы нарушения здоровья человека, приводящие к развитию внебольничной пневмонии и влияющие на ее течение. В том числе выявлены существенные различия в изменениях липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных с различной тяжестью и характером течения заболевания, а также у пациентов различных возрастных групп. Доказано, что нарушение указанных механизмов противоинфекционной защиты имеет принципиальное значение в возникновении и тяжести течения болезни. Проведены параллели с влиянием курения табачных изделий, на распространенность пневмонического очага и состояние маркеров системной воспалительной реакции.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что на основании результатов клинического исследования предложены новые методы клинико-лабораторного обследования больных внебольничной пневмонией, а именно определение сывороточных концентраций интерлейкина -8 и фактора некроза опухоли - α для оценки состояния системной воспалительной реакции у больных с тяжелым течением заболевания. Предложенный автором метод определения величины липидвысвобождающей способности лейкоцитов в динамике позволяет прогнозировать развитие затяжного течения внебольничной пневмонии. Автором впервые рекомендовано

внедрить анкетирование с целью выявления клинических признаков нарушения противоинфекционной защиты у больных внебольничной пневмонией и диагностики тяжелого течения заболевания.

Результаты, полученные автором, внедрены в клиническую практику пульмонологических отделений ГАУЗ ПК «ГКБ №4», ГАУЗ ПК «ГКБ №3» г.Перми.

Оценка содержания диссертации. Диссертация написана по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, глав: материалы и методы исследования, собственные результаты исследования, обсуждение результатов работы, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 217 наименований работ, из них 132 отечественных и 85 зарубежных авторов. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 40 таблиц и 14 рисунков.

Обзор литературы широко охватывает состояние изучаемой проблемы. Обосновывает актуальность предпринимаемого исследования.

Во второй главе детально описаны методы, которые использованы в ходе работы для решения поставленных задач, а также дается клиническая характеристика обследованных больных.

В третьей главе автор приводит результаты собственного исследования, иллюстрируя их рисунками и таблицами. Такой подход при чтении дает возможность более легкого восприятия полученных при исследовании результатов.

В обсуждении автор анализирует собственные результаты, сравнивая их с результатами ранее опубликованных научных исследований в российской и зарубежной печати и логично выстраивает гипотезу о роли липидвысвобождающей способности лейкоцитов в патогенезе внебольничной пневмонии, а также о влиянии на ее величину фактора некроза опухоли- α , объясняет причину увеличения величины липидвысвобождающей способности лейкоцитов среди курящих пациентов. Заключение, в котором Надежда Сергеевна обсуждает основные результаты своей работы, ярко демонстрируют ее умение обобщать. Этот раздел свидетельствует о ее научной зрелости.

Автором сформулировано 7 выводов. Все они вытекают из существа работы и отражают полное решение задач, стоящих перед исследователем. Все научные положения диссертации представляются вполне обоснованными. Практические рекомендации конкретны и существенных возражений не вызывают.

Материалы диссертации изложены в 9 научных публикациях, из них 2 статьи представлены в журналах, рекомендованных экспертным советом ВАК по медицине.

Автореферат полностью отражает основные научно-практические положения диссертации.

В ходе прочтения и анализа диссертационной работы Н.С. Лихачевой выявлены единичные стилистические неточности и недочеты в оформлении, которые не носят принципиального значения. Замечаний по наиболее важным позициям работы нет, но в порядке обсуждения хотелось бы задать вопросы, возникшие при прочтении диссертации и автореферата:

1. Вами проведен анализ нарушений противоинфекционной защиты по уникальной анкете, во сколько раз данный параметр выше у больных с тяжелым течением ВП, пациентов старшей возрастной группы и среди курящих? Как расчет данного показателя может повлиять на изменение схемы лечения?
2. Вами установлено снижение ЛВСЛ в период разгара у пациентов молодого возраста в 2 раза, но в ранний период выздоровления величина ЛВСЛ не поднялась до нормального уровня, характерной для этой возрастной группы. Какой период необходим до полного восстановления данного показателя? То есть ЛВСЛ может определять длительность реабилитационного периода после пневмонии? Проводился ли Вами такой анализ?

Заключение

Диссертация Лихачевой Н.С. «Маркеры воспаления, состояние липидвысвобождающей способности лейкоцитов и нарушение противоинфекционной защиты у больных внебольничной пневмонией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.04 – внутренние болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной задачи, находящейся на стыке научных специальностей, и раскрывает роль нарушений противоинфекционной защиты, новой функции нейтрофилов в патогенезе внебольничной пневмонии, а также обосновывает новые критерии прогнозирования затяжного и тяжелого течения внебольничной пневмонии. Работа имеет научную новизну и значение для практического здравоохранения. По научной новизне, практической значимости, методическому уровню выполненного исследования диссертация Лихачевой Н.С. соответствует критериям, п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.04 – внутренние болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Оппонент:

д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального
образования «Кировская государственная
медицинская академия»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Чичерина Елена Николаевна

Почтовый адрес организации:

610998, Россия, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, 112

Телефон: (8332) 64-09-76, 64-07-34

E-mail: odpo@kirovgma.ru

Подпись Чичериной Е.Н.

ЗАВЕРЯЮ.

Ученый секретарь ученого Совета,
ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России

Агалакова Т.Б. /Т.Б. Агалакова

« 6 » марта 2014 г.



Сведения об официальном оппоненте

по диссертационной работе Лихачевой Надежды Сергеевны на тему «Маркеры воспаления, состояние липидывывсобожающей способности лейкоцитов и нарушение противомикробной защиты у больных внебольничной пневмонией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.04 – внутренние болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

№ п/п	Фамилия, Имя, Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность, (полное название организации, почтовый индекс, адрес, телефон, e-mail, веб-сайт организации)	Ученая степень и ученое звание, специальность (по номенклатуре специальностей научных работников), отрасль науки	Основные научные труды по профилю оппонируемой диссертации
	Чичерина Елена Николаевна	1959 РФ	ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации Заведующая кафедрой внутренних болезней, профессор 610998, Кировская область, г. Киров, ул. К. Маркса, 112, (8332)64-09-76. 64-07-34 odro@kitovma.ru ivs@kitovma.ru www.kitovma.ru	Доктор медицинских наук, профессор, специальность 14.01.04 - внутренние болезни	1. Роль хронического воспалительного процесса в прогрессировании атеросклероза у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертонией. Пульмонология Москва. 2009 №3. С.43-46. 2. Прогностическая роль СРБ в развитии риска кардиальных событий Российский кардиологический журнал Москва. 2011 №1 С.71-73. 3. Табакокурение – эпидемия 21 века Туберкулез и болезни легких Москва. 2011 №3 С.8-11.

Официальный оппонент:
д.м.н. профессор

Чичерина Е.Н.

Подпись Чичериной Е.Н. заверяю:

5.03.15

Handwritten signature and date

