

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Мех. № 02-7-1728/16.12.2024
Вх. № _____
доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по перспективному развитию, руководитель отдела реабилитации Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии - Клиника доктора Рошалья» Департамента здравоохранения города Москвы Валиуллиной Светланы Альбертовны на диссертацию Мокина Егора Дмитриевича на тему: «Предиктивное фенотипирование в аспекте персонифицированной оценки эффективности программ лечения искусственным микроклиматом при респираторной патологии у лиц молодого возраста в условиях санатория», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация.

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность темы диссертационного исследования Мокина Егора Дмитриевича не вызывает сомнения и обусловлена следующим. Хронические бронхолегочные заболевания, занимая ведущее место в структуре заболеваемости взрослого и детского населения, несут тяжелое медицинское и социально-экономическое бремя, как для самого пациента, так и системы здравоохранения в целом.

Распространенность заболеваний легких во многом определяется эндогенными и экзогенными факторами риска. Главенствующую роль среди экзогенных факторов риска отводится табакокурению, которое достигает 60% среди мужского населения, а также увеличилось вдвое за последние годы среди женского населения. Причем, наиболее высокому риску данного фактора подвержены лица старше 55 лет и подростки. Немаловажным фактом является и, так называемое пассивное курение. Установлена прямая связь между пассивным курением и детской бронхиальной астмой, в т.ч. выраженность симптомов.

При достаточно хорошей изученности экзогенных факторов риска на организм человека, в настоящее время имеется недостаточно данных о влиянии эндогенных факторов риска (в т.ч. генетических мутаций), на вероятность раннего развития хронических заболеваний. Относительно хронических заболеваний легких, краеугольным камнем является анализ концентрации специфического белка – альфа-1-антитрипсина в плазме крови в комплексе с секвенированием гена Serpine-1.

Литературный обзор, проведенный Мокиным Е.Д., показал малоизученность роли немедикаментозных методов лечения, таких как гало- и спелеотерапии, в программе реабилитации пациентов с хроническими болезнями легких.

Все вышеперечисленное обусловило необходимость поиска эффективных немедикаментозных (природных) подходов реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями легких с учетом экзогенных и эндогенных факторов риска, возрастных и гендерных особенностей.

Поэтому, появление работы, всесторонне оценивающей вышеуказанную проблему, научно-обосновывающую алгоритм анализа прогностического риска и выбор схемы ведения и реабилитации для каждого пациента, а также анализ эффективности использования природных лечебных факторов представляет достаточно высокую актуальность.

Актуальность проблемы определила цель диссертационной работы и позволила сформулировать задачи, успешно решенные диссертантом, в проведенном исследовании.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Мокина Е.Д. характеризуется последовательным и системным подходом к исследованию поставленной цели. В работе представлены результаты обследования 299 пациентов, среди которых наблюдались как условно здоровые, так и имеющие диагнозы хронических заболеваний легких. Пациенты разделялись на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия фактора риска - курения. Были использованы современные методы клинко-инструментальной и клинко-лабораторной диагностики, в том числе генетическое секвенирование крови. Автором проведен детальный анализ полученных результатов с применением достаточно большого набора методов статистического анализа. Поставленные цель и задачи решены, выводы и практические рекомендации логичны и обоснованы, вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным целям и задачам.

Достоверность полученных результатов и научная новизна

Диссертационная работа Мокина Е.Д. выполнена на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленной целью и задачами исследования, определенными этапами. Получение достоверных результатов исследования, а также выводов и практических рекомендаций обеспечено репрезентативностью, достаточным объемом материала, полным соответствием выбранной методики исследования требованиям специальности «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация». Исследование охватывало период с 2006 до 2022 годы.

В представленной работе впервые проведен комплексный анализ эпигенетических критериев (анамнестических, клинко-инструментальных и лабораторных показателей), позволивший разделить обследуемых по группам (фенотипам), прогностического риска развития хронических болезней лёгких.

Впервые определены генетические критерии оценки прогностического риска: альфа1-антитрипсин и комплекс Серпина-1, повышающие эффективность градации обследуемых по фенотипам риска и алгоритм его оценки. Разработана шкала прогностического риска развития ХБЛ на основе эпигенетических (основных) и генетических (дополнительных) критериев и алгоритм оценки. Сформирована схема немедикаментозной терапии с применением искусственного микроклимата (гало- и спелеотерапии). В аспекте персонализированного подхода разработан алгоритм подбора персонализированных программ реабилитации пациентов с учетом фенотипа риска.

Проведена корректная статистическая обработка материала с применением адекватных методов статистического анализа с расчетом достоверности различий показателей. Все это способствовало научному обоснованию автором результатов исследования, сформулированных в выводах и научно-обоснованных практических рекомендациях.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В ходе комплексного исследования автор определил значимые факторы риска раннего развития хронических болезней легких и их прогрессирования, к которым относятся неблагоприятные факторы окружающей среды, табакокурение, отягощенный семейный анамнез, неблагоприятный коморбидный фон.

Разработанный алгоритм определения фенотипов риска на основе эпигенетических и генетических критериев позволяет сократить частоту и продолжительность обострений хронических болезней легких в 1,5 раза.

Методика превентивного фенотипирования позволяет эффективно прогнозировать риск развития хронических болезней легких у пациентов молодого возраста.

Разработаны теоретические основы персонификации программ медицинской реабилитации на основе применения искусственного микроклимата с активной генерацией ионов или без таковой, в зависимости от фенотипа риска развития хронических болезней лёгких у конкретного пациента.

На основе обоих вышеуказанных алгоритмов автором разработаны две компьютерные программы, позволяющие установить группу риска и подобрать оптимальную схему ведения в автоматизированном режиме в условиях лечебно-профилактического учреждения любого уровня.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа Мокина Е.Д. соответствует пунктам 2 и 3 паспорта научной специальности 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация.

Полнота освещения результатов диссертационного исследования в печати

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 патент на изобретение, 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 заявка на патент на изобретение, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Характеристика и оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация Мокина Е.Д. написана по традиционному образцу и отвечает современным требованиям ВАК РФ. Изложена на 182 страницах машинописного текста, включает в себя введение, литературный обзор по исследуемой теме, 4 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, список сокращений и приложения (куда входят опросники, использованные в ходе исследования, и обезличенные клинические примеры). Диссертация содержит ссылки на 276 использованных литературных источников, иллюстрирована 40 таблицами и 13 рисунками. Разделы написаны логично, грамотным научным языком. Автором дано полное описание, обоснование и анализ проведенных исследований и полученных результатов.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, указана научная новизна и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту, результаты апробации и внедрения ее результатов в практику, отражен личный вклад автора, описаны объем и структура диссертации.

В первой главе отражены замысел, логика и основные вопросы темы исследования. Проведен углубленный анализ отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных изучаемому вопросу. Описаны принципы персонализированной медицины, большинство известных экзогенных и эндогенных факторов риска заболеваний органов дыхания, генетические полиморфизмы, предрасполагающие к раннему развитию патологий, известные методы оценки функционального состояния легких, а также методы климатотерапии.

Обзор литературы характеризуется глубиной проработки материала, логично связан и последовательно изложен, обосновывает актуальность и своевременность диссертационного исследования.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования, представлены дизайн исследования и принципы распределения пациентов по группам и подгруппам, подробно описаны методы обследования и схемы лечения/реабилитации. Описана характеристика базы исследования, представлена программа и этапы проведения исследования. Методология диссертационного исследования базировалась на системном и комплексном подходе, с применением общенаучных методов: библиографический (изучение и обобщение отечественного и мирового опыта), социально-гигиенический, математический, аналитический, статистический, прогнозирования, анкетирование, факторный анализ, ситуационное моделирование, организационный эксперимент. Обоснован выбор методов, подробно описана каждая методика исследования в соответствии с поставленными задачами, представлена информация о методах статистического анализа.

Числовая интерпретация осуществлялась с помощью индикатора AUROC. Для проведения статистического анализа использовалась программа IBM SPSS Statistics 21.0.

В третьей главе автор диссертант проводит анализ клинико-анамнестических, инструментальных показателей: антропометрическим и анамнестическим данным, спирометрии, газоанализа, электронной аускультации, бронхофонографии; а также генетических лабораторных показателей: альфа-1-антитрипсина в плазме крови и секвенирование генов комплекса Серпина-1. Установлены особенности различия по вышеперечисленным показателям между группами пациентов с применением дисперсионного анализа и корреляции. Анализ характеристик курения, в гендерном аспекте, показал достоверные различия при высоких значениях всех изучаемых параметров, с преобладанием показателей интенсивности курения у юношей, в том числе: количество выкуриваемых сигарет в день, продолжительность курения, индекс курильщика.

Установлено, что массовый превентивный скрининг на дефицит ААТ и Серпина-комплекс могут способствовать более ранней диагностике, своевременному устранению факторов риска ХБЛ, в то же время исследований, доказывающих необходимость такого скрининга. Определено, что среди доказанных генетических факторов риска формирования ХБЛ — дефицит альфа-1-антитрипсина (ААТ), фенотипическая экспрессия которого различается у членов семьи. Показано, что среди генетических детерминант, предрасполагающих к ХБЛ и эмфиземе, есть фенотипы, подверженные риску дефицита ААТ. Ряд недавних исследований подтвердил важную роль оценки. Полученные результаты в гендерно-возрастном и нозологическом аспектах, показывают, что, уже у лиц молодого возраста, можно зафиксировать начальные клинико-функциональные нарушения, в сочетании с генетическими полиморфизмами, что подтверждает необходимость превентивного скрининга для формирования групп риска, и составления превентивных программ, у данной категории пациентов.

Полученные результаты в гендерно-возрастном и нозологическом аспектах, показывают, что у лиц молодого возраста, можно зафиксировать начальные клинко-функциональные нарушения, в сочетании с генетическими полиморфизмами, что подтверждает необходимость превентивного скрининга для формирования групп риска, и составления превентивных программ, у данной категории пациентов

В четвертой главе проведена оценка полученных анамнестических, клинко-инструментальных и клинко-лабораторных показателей для последующего определения группы прогностического риска по бронхолегочным заболеваниям. В данной главе описывается разработанная автором прогностическая шкала для определения группы риска, которые в данном исследовании названы фенотипами: от низкого до крайне высокого риска. На основе полученных данных, был разработан персонализированный алгоритм ведения в санатории пациентов групп риска по ХБЛ, с автоматизированной цифровой генерацией (с помощью компьютерной программы) дифференцированного протокола ведения для лиц молодого возраста с различной степенью риска по ХБЛ. На основании введенных данных программа позволяет оценить фенотип и степень риска ХБЛ у конкретного пациента.

В пятой главе автор проводит оценку эффективности санаторного лечения с применением искусственного микроклимата (гало- и спелеотерапии) у разных групп пациентов. На основе полученных данных, были сформулированы критерии для четырех фенотипов риска. Для каждого фенотипа разработан персонализированный алгоритм ведения в санатории пациентов групп риска по ХБЛ, с автоматизированной цифровой генерацией (с помощью компьютерной программы) дифференцированного протокола ведения для лиц молодого возраста с различной степенью риска по ХБЛ.

Установлено, что на фоне лечения с применением галотерапии (с активной генерацией ионов), пациенты второго фенотипа характеризовались лучшей динамикой ПСВ в течение недели, по сравнению с пациентами, получавшими пассивную климатотерапию в спелеокамере. Этот феномен оказался более выраженным у мужчин. При дифференцировке по половому признаку третьего фенотипа, в зависимости от применения спелео- или галотерапии также выявлена большая выраженность положительной динамики у лиц мужского пола, однако различия не были значимыми.

В данной главе представлены так же результаты оценки качества жизни у разных фенотипов пациентов при проведении реабилитационных мероприятий. У обоих полов отмечалось улучшение качества жизни при применении ГЛТ, но с более выраженной динамикой у пациентов мужского пола. Оценка КЖ у третьего фенотипа выявила отсутствие достоверных различий по СПТ и ГЛТ. Общая динамика состояния пациентов, даже независимо от дополнения курса санаторного лечения СПТ или ГЛТ была положительной.

На основе полученных данных, был разработан персонализированный алгоритм ведения в санатории пациентов групп риска по ХБЛ, с автоматизированной цифровой генерацией (с помощью компьютерной программы) дифференцированного протокола ведения для данной лиц молодого возраста с различной степенью риска по ХБЛ.

Изложенные в диссертационной работе положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации в полной мере отражают содержание работы, и основываются на статистической обработке материала. Общая оценка содержания диссертации положительная.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат к диссертационной работе полностью соответствует основным положениям и выводам, в нём отражены актуальность и научная новизна исследования, практическая и теоретическая значимость работы, изложены основные полученные результаты, заключение, выводы и практические рекомендации диссертации. Автореферат подготовлен в соответствии с общепринятыми требованиями. Принципиальных замечаний по оформлению нет.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам диссертационной работы можно отнести достаточное количество пациентов, использование современных методов диагностики и статистического анализа, теоретическую и практическую ценность результатов исследования, а также принятие продуманных врачебных решений при составлении программы реабилитации пациентам с ХБЛ на основе фенотипов пациентов. Принципиальных замечаний к диссертационной работе Мокина Е.Д. нет. В качестве отдельных недочетов можно отметить небольшое количество грамматических, пунктуационных и стилистических погрешностей. Данные замечания не являются принципиальными и не снижают ценность работы. Научно-практическая ценность исследования не вызывает сомнений.

В рамках научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. По какому принципу изначально производился набор пациентов в исследование?
2. Почему в санаторно-курортное учреждение направлялись все пациенты, как имеющие диагнозы, так и условно здоровые?
3. На какой базе проводились генетические лабораторные исследования?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мокина Егора Дмитриевича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Предиктивное фенотипирование в аспекте персонализированной оценки эффективности программ лечения искусственным микроклиматом при респираторной патологии у лиц молодого возраста в условиях санатория», по специальности 3.1.33 Восстановительная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО ПМГМУ им. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) Ачкасова Е.Е. является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной задачи по предупреждению хронических бронхолегочных патологий (в первую очередь в молодежной когорте), а также по оптимизации схем восстановительного лечения данных патологий, с использованием искусственной климатотерапии, в условиях санаторно-курортного учреждения.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)», утвержденный

приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Мокин Егор Дмитриевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.00.09 Педиатрия,
14.00.33 Общественное здоровье и здравоохранение)

профессор по специальности

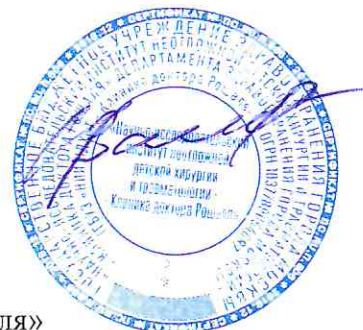
3.1.33 Восстановительная медицина,

спортивная медицина лечебная физкультура,
курортология и физиотерапия, медико-социальная

реабилитация, заместитель директора по

перспективному развитию, руководитель отдела

реабилитации ГБУЗ «НИИ НДХиТ - Клиника доктора Рошалья»



Валиуллина Светлана Альбертовна

16.12.2024г.

Подпись д.м.н., профессора Валиуллиной С.А. заверяю

Руководитель отдела кадров

ГБУЗ «НИИ НДХиТ - Клиника доктора Рошалья»



Овсянникова Елена Николаевна