

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 208.084.04 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

Аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23 июня 2017 г., протокол № 245 о присуждении Макаровой Екатерине Вадимовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Клинико-функциональные, иммунологические, микробиологические особенности течения и возможности терапии хронической обструктивной болезни легких» в виде рукописи по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни принята к защите 17 марта 2017 года, протокол № 228 диссертационным советом Д 208.084.04 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; совет утвержден приказом Минобрнауки России №105/нк от 11.04.2012 г.).

Соискатель Макарова Екатерина Вадимовна, 1966 года рождения, в 1990 году окончила Горьковский медицинский институт имени С.М. Кирова по специальности «лечебное дело».

В 1995 году защитила кандидатскую диссертацию «Снижение инфракрасного излучения специфических микрозон кожи в диагностике и коррекции вторичных тимусзависимых иммунодефицитов».

С 2001 года по настоящее время работает на кафедре пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности доцента.

С 2012 года соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из приказа № 15ах от 03.02.2012).

Диссертация выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

Варварина Галина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней;

Новиков Виктор Владимирович, доктор биологических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского», заведующий кафедрой молекулярной биологии и иммунологии.

Официальные оппоненты:

Барламов Павел Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры поликлинической терапии;

Жестков Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии;

Афанасьев Станислав Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заместитель директора по медицинской биотехнологии

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанном Хамитовым Рустэмом Фидагиевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой внутренних болезней № 2, указала, что диссертация Макаровой Екатерины Вадимовны является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, посвящена актуальной теме внутренних болезней, имеющей большое медико-социальное значение. В диссертации решена важная научная проблема – совершенствование диагностики и прогнозирования характера течения хронической обструктивной болезни легких на основании комплексного изучения клинико-функциональных характеристик и новых иммунологических и микробиологических маркеров во всем многообразии их взаимосвязей; оптимизация и персонализация терапевтических подходов, методов профилактики и лечения обострений ХОБЛ, заключающаяся в разработке новых клинико-иммунологических аспектов применения рофлумиласта, небулизированного будесонида и неинвазивной вентиляции легких. Разработка данного научного направления вносит значительный вклад в развитие внутренней медицины.

Соискатель имеет 43 опубликованные научные работы по теме диссертации, в том числе 15 статей в рецензируемых научных изданиях ВАК Минобрнауки России. Общий объем печатных работ 5,5 печатных листов и содержит 80% авторского вклада.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Небулизированный будесонид в лечении обострений хронической обструктивной болезни легких: эффективность, безопасность и влияние на содержание растворимых дифференцировочных молекул в сыворотке крови [Текст] / Е.В. Макарова [и др.] // Терапевт. арх. – 2016. – Т. 88, №3. – С.24-31. – (Соавт.: Г.Н. Варварина, Н.В. Меньков, М.Ю. Цапаева, Е.С. Лазарева, Ж.А. Казацкая, В.В. Новиков, А.В. Караулов).

2. Растворимые формы мембранных лейкоцитарных антигенов при кортикостероидной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А.В. Караулов [и др.] // Иммунология. – 2016. –Т. 37, №3. – С. 175-180. – (Соавт.: Е.В. Макарова, Н.А. Любавина, Г.Н. Варварина, Г.А. Кравченко, И.В. Евсегнеева, В.В. Новиков).

3. Особенности сывороточного содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов CD8 и их связь с нарушениями легочной вентиляции при хронической обструктивной болезни легких. [Текст] / Е.В. Макарова [и др.] // Медицинский альманах. – 2016. –Т. 42, №2. – С. 35-38. – (Соавт.: С.С. Пластинина, Г.Н. Варварина, Н.А. Любавина).

4. Макарова Е.В. Роль индуцированных курением нарушений растворимых молекул адгезии в формировании и развитии хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Е.В. Макарова // Современные технологии в медицине. – 2015. – №4. – С. 105-112.

5. Растворимые формы дифференцировочных лейкоцитарных антигенов при хронической обструктивной болезни легких и их связь с нарушениями легочной вентиляции [Текст] / Е.В. Макарова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т.11, № 4. – С. 530-533. – (Соавт.: С.С. Пластинина, Н.А. Любавина, Г.Н. Варварина, Л.В. Тюрикова, С.Г. Сальцев).

6. Роль современных методов изучения окислительного стресса и иммунного профиля в выявлении предикторов развития хронического воспалительного процесса в бронхах у молодых начинающих курильщиков [Текст] / Е.В. Макарова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т.7, №3. – С.77-83. – (Соавт.: В.А. Вахламов, М.Л. Шония, Н.В. Меньков, Т.И. Соловьева, Е.В. Архипова, Г.Н. Варварина, В.В. Новиков).

7. Особенности корреляционных связей между параметрами функции внешнего дыхания и состоянием системы антиоксиданты-оксиданты у студентов-курильщиков [Текст] / Е.В. Макарова [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – Т.37, №2. – С. 145-148. – (Соавт.: В.А. Вахламов, Г.Н. Варварина, М.Л. Шония, Н.В. Меньков, Т.И. Соловьева, Е.В. Архипова, В.А. Ефремов).

8. Влияние стандартной патогенетической терапии на сывороточный уровень молекул адгезии sCD50, sCD54 у больных смешанной бронхиальной астмой [Электронный ресурс] / Н.А. Любавина [и др.] // Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. – 2015. – № 6. – (Соавт.: Г.Н. Варварина, Л.В. Тюрикова, Е.В. Макарова, С.Г. Сальцев).- Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1959. – Дата обращения: 06.02.2017.

9. Курение у лиц молодого возраста: частота, влияние на функцию легких и сывороточный уровень растворимых молекул адгезии [Текст] / Е.В. Макарова [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2014. – Т. 16, № 2 – С. 60 – 63. – (Соавт.: Н.В. Меньков, Н.А. Любавина, С.Г. Сальцев, М.Л. Шония, Г.Н. Варварина, В.В. Новиков).

10. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких в зависимости от продолжительности курения и состояния иммунного ответа пациентов [Текст] / Н.А. Любавина [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 52-55. – (Соавт.: Е.В. Макарова, Н.В. Меньков, Л.В. Майорова, М.Л. Шония, Н.Б. Преснякова, В.В. Королева, Г.Н. Варварина, В.В. Новиков).

11. Вахламов, В.А. Роль базисной терапии глюкокортикостероидами в формировании метаболических нарушений у больных бронхиальной астмой [Текст] / В.А. Вахламов, Е.В. Макарова, Г.Н. Варварина // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 4. – С. 165-168.

12. Влияние нарушений углеводного обмена на микробиоценоз нижних дыхательных путей у больных с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа [Текст] / Н.А. Любавина [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – Т. 18, № 5. – С.167-169. – (Соавт.: Г.Н. Варварина, Е.В. Макарова, Н.В. Меньков, Е.В. Беляева, Г.Б. Ермолина).

13. Влияние стандартной патогенетической терапии на сывороточный уровень молекул sCD38, sCD25 и sCD95 у больных бронхиальной астмой смешанного типа [Текст] / Н.А. Любавина [и др.] // Иммунология. – 2011. – №5. – С. 267-269. – (Соавт.: Г.Н. Варварина, Е.В. Макарова, Н.В. Меньков, Н.Б. Преснякова, А.В. Караулов, В.В. Новиков).

14. Сывороточное содержание растворимых антигенов адгезии как маркер прогрессирования хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н.А. Любавина [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2011. – №1. – С. 67-71. – (Соавт.: Г.Н. Варварина, Е.В. Макарова, Н.В. Меньков, Е.В. Беляева, Г.Б. Ермолина, Н.Б. Преснякова, В.В. Королева, Е.Н. Филатова, Г.Ю. Курников, В.В. Новиков).

15. Исследование персистентных свойств микрофлоры респираторного тракта больных хроническими неспецифическими заболеваниями нижних дыхательных путей [Текст] / Е.В. Беляева [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. – Т.11, №2. – С. 266-269. – (Соавт.: Е.В. Борискина, Г.Б. Ермолина, Н.А. Любавина, Е.В. Макарова, В.А. Никифоров).

16. Способ прогноза прогрессирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ): пат. 2599349 РФ, МПК А61В5/00 / Е.В. Макарова, Г.Н. Варварина, Н.А. Любавина, Н.В. Меньков, С.С. Пластинина, В.В. Новиков; заявитель и патентообладатель НижГМА. – № 2015120366/14, заявл. 28.05.2015; опубл. 10.10.2016, Бюл. 28. – 12 с. – Режим доступа:

http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1498730970334. – Дата обращения: 26.06.2017.

На автореферат диссертации поступили отзывы из следующих организаций:

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью заведующего кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры, д.м.н., профессора Колбасникова С.В.;

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, д.м.н., профессора Иванова К.М.;

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью заведующего кафедрой амбулаторно-поликлинической и профилактической медицины института НПР, д.м.н., доцента Туровиной Е.Ф.;

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью профессора кафедры фтизиатрии и пульмонологии, д.м.н., профессора Бабака С.Л.;

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации за подписью заведующего кафедрой фармакологии, д.м.н., профессора Козлова И.Г.

Отзывы носят положительный характер, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их соответствием требованиям положения и тем, что они являются компетентными и известными, имеющими научные публикации в области внутренних болезней по проблемам этиопатогенеза, диагностики и лечения больных хронической обструктивной болезнью легких.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

определены особенности сывороточного содержания растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы при фенотипах хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и перекресте с бронхиальной астмой;

представлена комплексная характеристика патогенных и персистентных свойств условно-патогенных бактерий, колонизирующих нижние дыхательные пути, и оценена их роль в прогрессировании хронической обструктивной болезни легких;

установлены корреляционные взаимосвязи между клинико-функциональными характеристиками больных хронической обструктивной болезнью легких, сывороточным содержанием иммунных биомаркеров и персистентными свойствами бактерий;

разработаны клинико-иммунологические аспекты использования селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласта), небулизированного будесонида, неинвазивной вентиляции легких при профилактике и лечении обострений хронической обструктивной болезни легких.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что выявлены особенности нарушений иммунореактивности путем исследования маркеров адгезии, дифференцировки, активации и апоптоза клеток при различных клинических вариантах хронической обструктивной

болезни легких, что вносит вклад в развитие персонализированного подхода к терапии;

проведен анализ персистентных характеристик условно-патогенных микроорганизмов с целью изучения механизмов бактериальной колонизации респираторного тракта, способствующих персистенции воспаления при хронической обструктивной болезни легких;

на основании полученных новых данных предложена концепция патогенеза хронического воспаления при хронической обструктивной болезни легких с позиций нарушения колонизационной резистентности нижних дыхательных путей и расстройства гомеостаза в системе «микробиота – макроорганизм».

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

обоснована целесообразность определения сывороточного содержания растворимых форм мембранных молекул иммунных клеток с целью прогнозирования особенностей и характера течения хронической обструктивной болезни легких, в качестве предикторов обострения и для оценки иммуотропных эффектов терапии;

обосновано диагностическое применение метода изучения персистентных характеристик микрофлоры нижних дыхательных путей с целью оценки бактериального колонизационного потенциала и прогнозирования тяжести течения хронической обструктивной болезни легких;

при проведении иммунологического мониторинга предложены дополнительные критерии для включения рофлумастида в лечение больных хронической обструктивной болезнью легких с повторными обострениями, обосновано использование небулизированного будесонида и неинвазивной вентиляции легких в составе комплексной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких.

Предложенные диагностические и лечебные методы внедрены в работу лечебных учреждений, определены перспективы их дальнейшего

использования в клинической практике. Основные положения диссертации включены в профессиональную подготовку студентов медицинского вуза.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

теория основана на проверяемых данных и фактах, согласуются с опубликованными результатами экспериментальных и клинических исследований по теме диссертации и смежным отраслям;

идея базируется на анализе практики, обобщении передового отечественного и зарубежного опыта; использованы сравнения авторских данных и результатов, полученных ранее по рассматриваемой тематике; установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

объем исследования достаточен для получения детальной и объективной информации, необходимой для обоснования выводов и практических рекомендаций; использованы современные методики сбора и обработки исходной информации.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах процесса, в разработке дизайна исследования и планировании работы, в непосредственном участии в подборе и анализе литературы, наборе и обработке материала с использованием статистических методов, в личном участии в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций и выступлениях по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана и методологии исследования, взаимосвязанностью выводов.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной проблемы совершенствования диагностики и прогнозирования тяжести течения хронической обструктивной болезни легких на основании комплексного и

многофакторного анализа заболевания с оценкой клинико-функциональных особенностей, применением дополнительных диагностических методов изучения персистентных характеристик микрофлоры, колонизирующей нижние дыхательные пути, и определения уровня растворимых дифференцировочных лейкоцитарных антигенов и молекул гистосовместимости в качестве маркеров состояния иммунитета, а также оптимизации профилактики и лечения обострений хронической обструктивной болезни легких на основании разработки клинико-иммунологических аспектов использования рофлумапта, небулизированного будесонида и неинвазивной вентиляции легких, что вносит значительный вклад в развитие внутренних болезней.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 23 июня 2017 года диссертационный совет принял решение присудить Макаровой Екатерине Вадимовне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 6 докторов наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни защищаемой диссертации, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, дополнительно введенных членом совета нет, проголосовали: за присуждение ученой степени – 14, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Куликов Евгений Петрович

Ученый секретарь диссертационного совета,
д.м.н., профессор
26.06.2017

Бутов Михаил Александрович

