

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора Малявина Андрея Георгиевича на диссертационную работу Алексеевой Евгении Павловны «Прогностическая роль клиничко-функциональных и патогенетически значимых лабораторных показателей в отдаленных исходах хронической обструктивной болезни легких», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет 21.2.058.01 при ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (Медицинские науки)**

### **Актуальность темы диссертации**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний в мире. Ее эпидемиология характеризуется обширным ростом заболеваемости, ранней инвалидизацией, высокой преждевременной смертностью, ухудшением качества жизни больных, что обуславливает значительные прямые и опосредованные финансовые затраты. Решение задач профилактики прогрессирования ХОБЛ должно обеспечиваться путем ранней эффективной диагностики в доклинический период, совершенствованием методов выявления предикторов неблагоприятного течения заболевания. Из этого вытекает потребность более глубокого исследования как системных, так и локальных патогенетических механизмов развития ХОБЛ. В связи с тем, что мало изученной остается сфера прогнозирования течения ХОБЛ с помощью рутинных методов обследования пациентов, существует необходимость изучения взаимосвязи иммунологических, клинических, функциональных показателей и особенностей течения ХОБЛ. В ранних исследованиях указывалось, что главным фактором риска негативного прогноза ХОБЛ является низкое значение показателя функции внешнего дыхания –  $ОФВ_1$ . Также в литературе есть данные о взаимосвязи показателей легочной гиперинфляции и дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина с уровнем летальности при ХОБЛ.

Однако имеющиеся данные не дают возможности построить четкий алгоритм реализации прогнозирования течения каждого конкретного случая ХОБЛ.

Исходя из этого, становится очевидным, что тема, выбранная автором для исследования, безусловно, актуальна и представляет большой интерес для науки и практики.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Научная новизна работы определяется оригинальным методологическим подходом к решению поставленных задач. В процессе работы использованы методы углубленного статистического анализа с построением математических моделей отдаленного прогноза течения ХОБЛ: логистический бинарный и ROC-анализ. Кроме того в работе проанализированы клинико-эпидемиологические особенности ХОБЛ у исследованной группы и их влияние на отдаленный прогноз заболевания, исследована структура причин смертности. Проведена оценка степени влияния различных предикторов на исход ХОБЛ и скомбинирован комплекс предикторов, позволяющий выполнить математическую оценку перспективы негативного развития ХОБЛ в период ближайших 15 лет. Автор обосновал необходимость проведения исследования на местном и системном уровнях показателей цитокинов IFN- $\gamma$ , IL-4, числа Т-хелперных клеток (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) в крови для прогнозирования исхода ХОБЛ. В процессе работы подтверждено влияние степени снижения ОФВ<sub>1</sub> на отдаленный прогноз течения ХОБЛ.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, основываются на достаточном клиническом материале. Автором обследованы 116 пациентов, поступивших на стационарное лечение по поводу обострения ХОБЛ, которые в дальнейшем были распределены на 2 группы на основании критерия 15-летней выживаемости. Достаточное количество наблюдений, использование современных информативных инструментальных и лабораторных методов исследования, четкая постановка цели и задач исследования, глубокий анализ

полученных данных, применение современных методов статистического анализа обеспечивают достоверность сформулированных научных положений, выводов и практических рекомендаций.

### **Практическая значимость работы**

Практическая ценность работы состоит в том, что установленные предикторы неблагоприятного течения ХОБЛ позволяют использовать их в качестве оценочных критериев для выбора степени активности терапевтической тактики в лечении таких пациентов в периоды обострения и ремиссии с целью улучшения отдаленного исхода заболевания. Работоспособность предлагаемой модели обеспечивается высоким уровнем чувствительности и специфичности.

Результаты работы могут лечь в основу разработки методических рекомендаций для студентов медицинских вузов, курсантов циклов дополнительного медицинского образования, а также для разработки новых подходов к лечению и профилактике обострений ХОБЛ.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом**

Диссертация изложена на 134 страницах компьютерного набора, иллюстрирована 35 таблицами и 8 рисунками, приведено 4 клинических примера. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, трех глав (обзор литературы, материал и методы, результаты собственных исследований), заключения, выводов и практических рекомендаций, библиографического списка, содержащего 216 источников (26 отечественных и 190 зарубежных).

Во введении даны сведения об актуальности, научной новизне и практической значимости исследования. Цель и вытекающие из нее задачи четко сформулированы, полностью реализованы в работе и нашли свое отражение в основных положениях, выносимых на защиту.

В первой главе диссертации автором представлен обширный обзор литературы по изучаемой проблеме, изложенный в четырех подглавах. Автор

подробно рассматривает современные взгляды на факторы риска и механизмы развития ХОБЛ, освещает роль патогенетических и иммунологических механизмов в развитии этого заболевания. Особое внимание уделено результатам исследований по поиску предикторов отдаленного прогноза течения ХОБЛ как в отечественной литературе, так и в зарубежных источниках. В конце этой главы автор дает заключение, где указывает моменты в изучаемых проблемах, требующие разрешения.

Вторая глава посвящена характеристике материального и методического обеспечения работы. Этот раздел свидетельствует о достаточном количестве клинического материала (116 больных ХОБЛ и 40 практически здоровых лиц). Комплекс лабораторных исследований, предусмотренный в соответствии с целью работы, проведен на современном научном уровне. Полученные автором данные обработаны на компьютере адекватными методами вариационной статистики с применением параметрических и непараметрических методов анализа. Кроме того применены методы бинарной логистической регрессии и ROC-анализа с формированием ROC-кривой, что позволило сформулировать математическую модель, которая позволяет с достаточной достоверностью произвести расчет потенциального уровня риска летальности от ХОБЛ.

В третьей главе автором проведено исследование структуры отдаленных исходов ХОБЛ. На первом месте причин смерти стоят сердечно-сосудистые заболевания, на втором – цереброваскулярные, на третьем – рак легких и лишь только на четвертом месте - ХОБЛ и ее отдаленные последствия. Также установлено, что риск летальности увеличивается фактически в два раза при наличии вредной привычки – курения. Принадлежность к тому или иному полу не оказывала достоверного влияния на отдаленную летальность. У пациентов с ХОБЛ средняя продолжительность жизни составляла  $72,1 \pm 8,3$  года.

Исследование иммунного статуса у больных ХОБЛ выявило наличие значительного системного и местного дисбаланса различных звеньев иммунного ответа. В бронхоальвеолярной жидкости и крови отмечалось повышение соотношения  $IFN-\gamma/IL-4$ , что подразумевает ориентацию стимуляции иммунного ответа в направлении Th1-опосредованного иммунитета. У пациентов, не

переживших 15-летний рубеж, отмечалась активация также и гуморальной составляющей приобретенного иммунитета на фоне несостоятельности врожденных механизмов защиты, связанных с макрофагами. В системе гемостаза отмечались длительно протекающие нарушения по типу тромбофилии. Патологические круги обеспечивались гиперпродукцией фибриногена. Угнетение фибринолиза также поддерживало данное патологическое состояние. Первоисточником развития тромбофилии у больных ХОБЛ служило хроническое воспаление. У группы пациентов с преждевременной летальностью показатели гемостаза на фоне терапии обострения не возвращались в пределы физиологической нормы.

Обсуждение полученных результатов автор проводит, сопоставляя собственные результаты с данными литературы по этой проблеме, удачно сравнивая их. Диссертантом предложен математический расчет совокупных критериев риска преждевременной летальности больных ХОБЛ.

Выводы конкретны, лаконичны, сформулированы в соответствии с поставленными задачами и полностью вытекают из содержания диссертации. Практические рекомендации содержат необходимые сведения для реализации их в практической работе.

Литературные источники, приведенные в конце работы, соответствуют теме диссертации. Список литературы оформлен по всем требованиям библиографии.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и практические рекомендации логично вытекают из фактических данных, полученных в результате обследования 116 больных ХОБЛ и сопоставимы с известными научными положениями, сформулированными отечественными и зарубежными исследователями, что позволяет считать их обоснованными.

Принципиальных замечаний к работе нет. Из не принципиальных и не умаляющих научно-практическую значимость исследования замечаний следует

отметить перегруженность некоторых глав цифровым материалом, единичные синтаксические ошибки.

Основные положения диссертации отражены в автореферате. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 1 статья – в индексируемом Scopus журнале. Материалы диссертации доложены и обсуждены на Российских конференциях.

Было бы интересно узнать мнение диссертанта по следующим вопросам:

1. Что первично в своем потенцирующем влиянии на летальность при ХОБЛ: нарушения в системе гемостаза, либо иммунологические сдвиги?
2. Есть ли объяснение тому факту, что курение не вошло в вашу формулу по прогнозированию отдаленного исхода при ХОБЛ?
3. Возможно, ли с помощью вашей математической модели не только оценивать шанс на выживание больных, но и проводить оценку эффективности проводимой терапии?

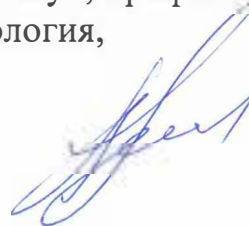
### **Заключение**

Диссертация Е.П. Алексеевой на тему «Прогностическая роль клинко-функциональных и патогенетически значимых лабораторных показателей в отдаленных исходах хронической обструктивной болезни легких» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством профессора, доктора медицинских наук Л.М. Карзаковой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – изучение связи отдаленных исходов ХОБЛ с клинко-функциональными и патогенетически значимыми факторами и разработка эффективного способа прогнозирования отдаленных исходов ХОБЛ, что имеет существенно значение для внутренних болезней.

По актуальности темы, уровню научного исследования, научной новизне и значимости для практического здравоохранения диссертация Е.П. Алексеевой полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской

Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., №1539 от 11.09.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (Медицинские науки).

Профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии  
доктор медицинских наук ФГБОУ ВО  
«Московский государственный медико-  
стоматологический университет имени  
А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор  
шифры специальностей: 14.00.43 - пульмонология,  
14.00.51 — восстановительная медицина,  
лечебная физкультура и спортивная  
медицина, курортология и физиотерапия



А.Г. Малявин

« 26 » 04 2022 г.

Подпись доктора медицинских наук,  
профессора А.Г. Малявина заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-  
стоматологический университет имени  
А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, профессор,  
доктор медицинских наук



Ю.А. Васюк

« 26 » 04 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Московский  
государственный медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1  
Телефон: (495) 609-67-00 (справочная университета), +7(499) 973-37-66 (ученый совет)  
E-mail: [mail@msmsu.ru](mailto:mail@msmsu.ru)