

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Визеля Александра Андреевича на диссертационную работу Алексеевой Евгении Павловны «Прогностическая роль клинико-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

Представленное исследование имеет несомненную значимость в современных реалиях. Оно подводит доказательную базу под использование математической модели прогнозирования отдаленного исхода хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в зависимости от клинико-лабораторных и функциональных показателей больного в момент обострения заболевания. На сегодняшний день раннее прогнозирование отдаленного исхода ХОБЛ имеет большое социально-демографическое значение, позволяя сократить непосредственные затраты на оказание медицинской помощи больным, социальную поддержку инвалидам и косвенные – через сокращение ранней потери трудоспособности населения и преждевременной смертности. При планировании превентивных мер по профилактике прогрессирования заболевания необходимо учитывать факторы, которые могут способствовать обострениям и прогрессированию ХОБЛ. Диссертант обратила внимание на то, что на данный момент в оценке прогнозирования долгосрочной динамики ХОБЛ мало внимания уделяется биологическим маркерам в клинической практике. Кроме того, так же отсутствуют разработки по прогностическим маркерам в момент обострения ХОБЛ на долгосрочную перспективу развития заболевания. В связи с этим диссертационная работа Е.П. Алексеевой, посвященная изучению клинико-функциональных и патогенетических предикторов отдаленного прогноза у больных ХОБЛ, является чрезвычайно актуальной для современной медицины.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Составлена обновленная структура отдаленных исходов и причин летальности ХОБЛ. Проведен анализ эпидемиологических, демографических, клинико-функциональных особенностей группы больных ХОБЛ, умерших в течение 15 лет после первого обострения заболевания.

Подтверждено наличие различий в клинико-функциональных, иммунологических проявлениях обострения ХОБЛ, а также в свертывающей системе в двух группах больных – умерших и выживших за 15-летний период наблюдения с момента первой госпитализации по поводу обострения заболевания.

В процессе исследования выявлены новые данные об иммунологических механизмах, вовлеченных в патогенез обострения и отдаленного смертельного исхода ХОБЛ: иммунные процессы, характерные для обострения ХОБЛ, инициируются на бронхоальвеолярном уровне и впоследствии приобретают системный характер, не купируются в процессе стационарного лечения; обуславливают снижение бронхиальной проходимости и изменения в системе гемостаза по типу подавления фибринолиза. Наиболее важным звеном иммунопатогенеза заболевания является активация Th1-опосредованного хронического воспаления на местном и системном уровнях.

Установлены предикторы отдаленного летального исхода ХОБЛ: низкий показатель ОФВ₁ (в % от должного), угнетение фибринолитической активности крови (ФАК), увеличение содержания в крови Т-хелперных клеток (CD3⁺CD4⁺), сегментоядерных нейтрофилов и высокое значение цитокинового индекса IFN- γ /IL-4 в бронхоальвеолярной жидкости, на основе чего построена модель прогнозирования отдаленных исходов ХОБЛ.

Достоверность и новизна выводов результатов исследования обоснованы достаточным числом обследованных больных ХОБЛ и использованием высокоинформативных инструментальных и лабораторных методов обследования больных, адекватных методов статистического анализа.

Практическая значимость работы

Работа имеет большую практическую значимость. Результаты исследования позволили разработать математическую модель прогнозирования отдаленных исходов ХОБЛ, опирающуюся на клинико-лабораторные и функциональные показатели, взаимосвязанные с отдаленным прогнозом течения ХОБЛ. Предикторами отдаленного исхода ХОБЛ были выбраны показатели с высокой степенью корреляции: ОФВ_1 , $\text{IFN-}\gamma/\text{IL-4}_{(\text{БАЗ})}$, ФАК, $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ -клетки (в %), сегментоядерные нейтрофилы (в %).

Полученные результаты могут быть использованы для прогнозирования развития ХОБЛ, заблаговременной профилактики тяжелого течения и своевременной смены тактики лечения при негативном прогнозе.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом

Диссертация изложена на 134 страницах компьютерного набора, иллюстрирована 35 таблицами и 8 рисунками, написана в традиционном монографическом стиле, грамотно и аккуратно оформлена. Работа состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материал и методы, результаты собственных исследований), заключения, выводов и практических рекомендаций, библиографического списка. Библиографический список включает 216 источников – 26 отечественных авторов и 190 зарубежных.

Во введении автор раскрывает вопрос актуальности рассматриваемой проблемы, четко формулирует цель исследования и определяет 5 основных задач.

В главе 1 даны основные моменты современного представления о патогенетических механизмах формирования и прогрессирования ХОБЛ. Особо выделены разделы, посвященные обсуждению методов прогнозирования течения ХОБЛ, оценки ее тяжести и способов раннего выявления предикторов неблагоприятного течения ХОБЛ.

2-я глава посвящена характеристике групп исследования, подробному изложению методов проведенного исследования, статистического анализа. В исследовании приняло участие 116 больных ХОБЛ, за которыми наблюдали в

течение 15 лет. В качестве контрольной группы служила когорта, включавшая 40 практически здоровых лиц.

В главе 3 подробно изложены результаты исследования. В составе группы умерших пациентов оказалось больше курящих – в 1,9 раза (в процентном выражении), по сравнению с группой выживших. Гендерно-возрастные различия между группами выживших и умерших отсутствовали. У умерших оказались сниженными относительно показателей выживших средние значения ОФВ₁ (в 1,2 раза). Изучение структуры причин летальных исходов ХОБЛ показало, что наиболее часто встречающейся причиной (у 19 чел., в 26,4% случаев) являлись сердечно-сосудистые заболевания. На втором месте по частоте встречаемости (у 12 чел., в 16,7%) были цереброваскулярные заболевания (церебральный инсульт, инфаркт головного мозга), на третьем – рак легких (в 13,8%), на четвертом – ХОБЛ и ее проявления (эмфизема, бронхоэктазы, пневмосклероз, легочное сердце, дыхательная недостаточность, легочно-сердечная недостаточность) – в 12,5% случаев, на пятом – пневмонии (в 6,9%).

В главе 3 приведены результаты сравнительного изучения показателей иммунного статуса и оценки системы гемостаза в выделенных группах исследования. Полученные данные свидетельствуют о том, что неблагоприятный исход ХОБЛ связан с увеличением числа нейтрофильных клеток в БАЖ, крови, преобладанием активации Th1-клеточно-опосредованного компонента адаптивного иммунитета на местном уровне и активацией как клеточного, так и гуморального механизмов адаптивного иммунитета на системном уровне. Усиление активности врожденного иммунитета при обострении ХОБЛ, проявляющееся увеличением числа макрофагов и их метаболической активности, ассоциировано с долговременной выживаемостью больных (15 и более лет).

Анализ иммунологических показателей в группах обследования завершается представлением данных по изучению взаимосвязи иммунологических параметров с клинико-лабораторными показателями, которые свидетельствуют о наличии у больных ХОБЛ прямых связей между измененными у умерших больных коагулологическими показателями (повышенные значения ФАК, фибриногена, протромбинового времени – ПТВ, «Парус»-теста) и теми или

иными маркерами воспаления (лейкоциты крови, сегментоядерные нейтрофилы крови, циркулирующие в крови провоспалительные цитокины – IL-1 β , IL-8).

Центральное место в проведенной работе занимают результаты выявления предикторов неблагоприятного течения ХОБЛ и построения математической модели прогнозирования отдаленного исхода течения ХОБЛ.

В построение модели были включены 5 потенциальных предикторов неблагоприятного исхода ХОБЛ – летальности: ОФВ₁, IFN- γ /IL-4_(БАЗ), ФАК, CD3⁺CD4⁺-клетки (в %), сегментоядерные нейтрофилы (в %). Прогностическая эффективность модели, соответствующая доле правильно предсказанных исходов, равна 91% (105 случаев из 116). Чувствительность предложенной модели составила 90,14%, специфичность – 93,55 %.

Обсуждение полученных результатов подводит итоги выполненной работы. Автор проанализировал и сопоставил полученные результаты с данными литературных источников, выдвинул предположения, сделал собственные заключения. В ходе изучения клинико-патогенетических факторов и их влияния на течение ХОБЛ были выявлены патогенетические маркеры неблагоприятного исхода ХОБЛ, на основе которых при добавлении спирометрического показателя – ОФВ₁ была сформирована модель отдаленного исхода – летальности (в течение 15 лет) у больных с нетяжелым проявлением ХОБЛ, с сохранением ОФВ₁ более 50% от должных величин, то есть у пациентов с легкой и среднетяжелой ХОБЛ (GOLD1, GOLD2).

Диссертант в полной мере раскрыла свои способности к аналитическому мышлению, умению интерпретировать полученные результаты согласно современным научным знаниям и делать выводы.

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 конкретны, лаконичны, сформулированы в соответствии с поставленными задачами и

полностью вытекают из содержания диссертации, что позволяет считать их обоснованными. Практические рекомендации содержат необходимые сведения для реализации выводов диссертации.

Работа не лишена ряда недостатков. Имеются некоторые технические и стилистические ошибки в тексте. Указанные недостатки не снижают общей высокой оценки представленной диссертации. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 1 статья – в индексируемом Scopus журнале. Автореферат полностью отражает содержание работы, ее теоретические и практические аспекты.

По ходу изучения диссертации возникли следующие вопросы:

1. Как влиял факт курения на отдаленный прогноз выживаемости больных ХОБЛ?
2. Наблюдались ли случаи, которые не поддавались описанию данной математической модели, и каков был их процент в вашем исследовании?
3. От чего зависит, на Ваш взгляд, эффективность проводимой профилактики в отношении развития неблагоприятного течения ХОБЛ?
4. Возможно ли, что в ходе проведенного исследования остались вне поле зрения некоторые достоверные предикторы неблагоприятного течения ХОБЛ?

Заключение

Диссертационная работа Е.П. Алексеевой на тему «Прогностическая роль клинико-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 клинико-функциональными и патогенетически значимыми лабораторными показателями, имеющее существенное значение для клинической медицины, в частности внутренних болезней. Работа 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 по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (Медицинские науки), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
шифр специальности 401.26 - фтизиатрия

А.А. Визель

« 28 »



Подпись	<i>И.Г. Мустафин</i>
<i>Визель А.А.</i>	заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский СМЗ Минздрава России, д.м.н. И.Г. Мустафин	
« 28 »	апреля 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49
телефон: 8(843)236-06-52 E-mail: rector@kgmu.kcn.ru