

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры терапии института профессионального образования и аккредитации, руководителя отдела изучения патогенетических аспектов старения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России Бернс Светлана Александровны на диссертацию Суворовой Натальи Александровны «Клиническое течение и риск сердечно-сосудистых событий у больных хронической обструктивной болезнью легких», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни

### Актуальность темы исследования

В основе тесной взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистой патологии лежит ряд единых патогенетических механизмов, среди которых одним из ведущих является системное воспаление. Наличие коморбидных кардиоваскулярных заболеваний у больных ХОБЛ может привести к неблагоприятным исходам, в том числе к повышению общей и сердечно-сосудистой смертности. Определение предикторов прогрессирования ХОБЛ и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у данной категории пациентов является крайне актуальной проблемой.

Одним из описанных в литературе маркеров системного воспаления является белок остеоопонтин. В ряде исследований была предпринята попытка определить роль остеоопонтина в развитии атеросклероза, изучить влияние его уровня на тяжесть атеросклероза, продемонстрирована взаимосвязь остеоопонтина с обострением ХОБЛ. Несмотря на значительное число научных работ, изучающих проблему коморбидности ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии, в литературе отсутствуют публикации, посвященные оценке уровня остеоопонтина при коморбидности кардиоваскулярной патологии и

ХОБЛ, а также оценке взаимосвязи уровня остеопонтина с развитием нежелательных событий у пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, диссертационное исследование Суворовой Н.А., целью которого явилось изучение роли остеопонтина у пациентов с ХОБЛ, как маркера системного воспаления, в оценке тяжести заболевания и риска развития сердечно-сосудистых событий, является актуальным для современной терапевтической практики.

#### **Научная новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В ходе диссертационной работы был выполнен анализ уровня остеопонтина у коморбидных пациентов с ХОБЛ и ишемической болезнью сердца (ИБС) и установлен статистически значимо более высокий показатель по сравнению с пациентами с ХОБЛ. Впервые было продемонстрировано, что остеопонтин повышается у пациентов в группах GOLD B и GOLD D, имеющих более выраженные симптомы и более частые госпитализации по поводу обострения ХОБЛ. Автором проведено изучение ассоциаций с целью определения взаимосвязей между уровнем остеопонтина, дислипидемией и функциональной активностью тромбоцитов. В диссертационной работе доказана взаимосвязь повышенного уровня остеопонтина с частотой госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий или обострения ХОБЛ, выявлено пороговое значение уровня маркера, при котором повышается риск госпитализации.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций**

Степень обоснованности и достоверности научных положений, результатов и выводов в данной работе не вызывает сомнений. В исследовательской работе Суворовой Н.А. проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, опубликованной по теме диссертации, четко определена цель и задачи исследования. Научные положения,

сформулированные в диссертации, основаны на достаточной выборке пациентов, обследованных в рамках когортного исследования. В работе использованы современные методы лабораторной и инструментальной диагностики, а также применены современные подходы к статистической обработке данных. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Основные положения и сформулированные практические рекомендации внедрены в работу стационарного звена городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы.

### **Значимость результатов исследования для науки и практическая ценность**

На основании полученных в диссертационной работе данных можно оценивать прогноз сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОБЛ и ИБС, а также прогнозировать более тяжелое течение ХОБЛ, что позволит проводить своевременную коррекцию фармакологической терапии и тактики ведения пациентов с кардиореспираторной патологией. Важным преимуществом предложенного метода диагностики можно считать его неинвазивность.

Определение уровня остеопонтина в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ и при ее сочетании с ИБС, может быть включено в диагностический алгоритм для определения риска ухудшения течения вышеуказанных заболеваний и развития сердечно-сосудистых событий. Несомненно, важным результатом работы является рассчитанный пороговый уровень остеопонтина (71,71 нг/мл и выше), соответствующий повышенному риску развития нежелательного явления.

Значимый практический интерес представляют результаты оценки уровня остеопонтина и его связи с наличием сахарного диабета и дислипидемии у пациентов с ХОБЛ, что оказывает влияние на современные представления об особенностях течения ХОБЛ у пациентов с коморбидной патологией, определяя необходимость более тщательного контроля глюкозы крови у таких больных.

## Общая характеристика работы

Диссертация изложена на 117 страницах печатного текста, иллюстрирована 10 таблицами и 31 рисунком. Работа состоит из 4 глав: введения, обзора литературы, главы материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, библиографического списка, содержащего 171 источник литературы (17 отечественных и 154 зарубежных автора).

Во введении даны сведения об актуальности, научной новизне и практической значимости исследования. Автор определяет цель и задачи диссертационной работы, которые полностью реализованы в работе и нашли свое отражение в основных положениях, выносимых на защиту.

В первой главе диссертации автором представлен обзор литературы по изучаемой проблеме, изложенный в четырёх подглавах. Автор подробно рассматривает ключевые механизмы патогенеза ХОБЛ, современные литературные данные по изучению маркеров системного воспаления при ХОБЛ, а также проблемы коморбидности ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание уделено результатам исследования по изучению маркера системного воспаления остеопонтина и его взаимосвязи с тяжестью атеросклероза, сердечно-сосудистыми событиями, течением ХОБЛ.

Вторая глава посвящена характеристике материального и методического обеспечения работы. В исследование включено достаточное количество клинического материала (99 пациентов с ХОБЛ и в сочетании её с ИБС). Лабораторные и инструментальные исследования проведены на современном научном уровне. Полученные автором данные обработаны с помощью адекватных методов вариационной статистики с применением непараметрических методов анализа. Применены методы бинарной логистической регрессии и ROC-анализа с формированием ROC-кривой, что позволило сформулировать математическую модель, которая позволяет с достаточной достоверностью произвести расчёт информативности изучаемого маркера.

В третьей главе автором проведено описание результатов диссертационной работы. Автор продемонстрировала результаты анализа уровня остеопонтина в изучаемых группах и в подгруппах в зависимости от тяжести ХОБЛ, представила анализ взаимосвязи между уровнем остеопонтина и дислипидемией, а также функциональной активностью тромбоцитов. Также показаны результаты оценки влияния повышенного уровня остеопонтина на частоту госпитализаций пациентов с ХОБЛ и ИБС, определено пороговое значение остеопонтина, при котором риск госпитализации будет повышенным.

Обсуждение полученных результатов автор приводит в четвертой главе, сопоставляя собственные результаты с данными литературы по этой проблеме, логично сравнивая их.

Выводы и практические рекомендации изложены четко и лаконично, сформулированы в соответствии с поставленными задачами и полностью вытекают из полученных результатов исследования. Практические рекомендации содержат необходимые сведения для реализации их в практической работе. В конце работы обсуждаются перспективы дальнейшей разработки темы.

Автореферат полностью отражает все положения диссертации, корректно оформлен, выполнен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии РФ. Основные этапы диссертационного исследования отражены в 4 опубликованных печатных работах, 2 из которых напечатаны в рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования Российской Федерации журналах, соответствуют содержанию диссертации.

### **Вопросы и критические замечания**

После ознакомления с диссертационной работой принципиальные возражения отсутствуют, однако в ходе рецензирования возникли определенные замечания и вопросы.

В качестве замечаний следует отметить:

1. Отсутствие различий между выводами и положениями, выносимыми на защиту;
2. Избыточное количество рисунков при относительно небольшом количестве таблиц.

Наряду с этим, возникли вопросы, на которые в продолжение научной дискуссии хотелось бы получить ответы:

1. Как можно объяснить более высокое содержание остеопонтина у пациентов, имеющих целевой уровень липопротеидов низкой плотности?
2. Почему у пациентов, страдающих изолированной ХОБЛ, уровень остеопонтина выше при GOLD, соответствующей группе А (более скудная клиническая симптоматика и низкий риск), чем группе D (выраженная клиническая симптоматика и высокий риск), а у пациентов, имеющих сочетание ХОБЛ и ИБС – противоположные изменения?
3. Изменились бы Ваши выводы с учетом новых рекомендаций по дислипидемии (2023 года) и GOLD (2023)?
4. Какая патогенетическая связь остеопонтина с агрегацией тромбоцитов?

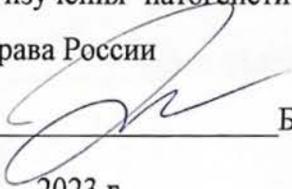
Хотелось бы также отметить, что наличие клинических примеров в диссертационной работе, в определенной мере украшают ее.

### **Заключение**

Диссертация Суворовой Н.А. «Клиническое течение и риск сердечно-сосудистых событий у больных хронической обструктивной болезнью легких», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Гордеева Ивана Геннадьевича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой сформулировано и обосновано современное решение актуальной научной задачи – изучение взаимосвязи уровня остеопонтина с тяжестью течения и риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХОБЛ, что имеет существенное значение для терапевтической практики.

Диссертационная работа полностью отвечает требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 1690 от 26.09.2022 г.), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор Суворова Наталья Александровна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни.

Официальный оппонент доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии института профессионального образования и аккредитации, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

  
Бернс Светлана Александровна

«25» июля 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора, профессора кафедры терапии института профессионального образования и аккредитации, руководителя отдела изучения патогенетических аспектов старения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России Бернс С.А. заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, к.м.н.

  
Поддубская Е.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России). 101990, Российская Федерация, г.Москва, Петроверигский переулок, дом 10, строение 3. тел.: +7 (499) 553-67-72, email: pde@gnicpm.ru