

ОТЗЫВ
официального оппонента

доктора медицинских наук (14.01.25 – Пульмонология), профессора Айсанова Заурбека Рамазановича на диссертацию Данилова Руслана Станиславовича на тему «Вариабельность уровня эозинофилов крови при хронической обструктивной болезни легких и её значение в формировании клинико-функционального фенотипа и противовоспалительной терапии заболевания» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является широко распространённым заболеванием. Российская Федерация относится к числу стран с высокой распространённостью ХОБЛ. По данным эпидемиологического исследования GARD, распространённость ХОБЛ в России составляет 15,3% в общей популяции. В последние годы пришло большее понимание гетерогенности и сложности этого заболевания с точки зрения интегральной клинической оценки тяжести и патофизиологии. В этих условиях выбор оптимальной терапии становится не только важной медицинской, но и социально-экономической проблемой. Новые подходы к классификации болезни и оценке тяжести в последних международных и отечественных рекомендациях, основаны на том, что степень бронхиальной обструкции недостаточно взаимосвязана с такими важными характеристиками, как частота обострений, качество жизни, вероятность летального исхода. Поскольку ХОБЛ является гетерогенным заболеванием, то при назначении корректной терапии необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента. Один из подходов к выбору терапии описан в рекомендациях Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD) – лечение назначается исходя из частоты обострений, показателей легочной функции, выраженности симптомов. Другой подход основан на определении фенотипов ХОБЛ. На сегодняшний день понятие «фенотипы» применяется в целом ряде национальных рекомендаций по диагностике и терапии ХОБЛ. В российских Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ также выделены основные фенотипы ХОБЛ (преобладание хронического бронхита, преобладание эмфиземы легких, синдром перекреста бронхиальной астмы и ХОБЛ и фенотип с частыми обострениями). Постановка и решение поставленных задач делают диссертацию Данилова Р.С. актуальной, поскольку данные, полученные автором, позволяют в дальнейшем совершенствовать алгоритмы лечения пациентов ХОБЛ.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность данных, полученных в ходе проведенного исследования, подтверждается достаточным объемом данных клинического, функционального, лабораторного и рентгенологического обследования пациентов с использованием современной аппаратуры и соблюдением стандартных методик, соответствующим существующим рекомендациям. Автором был обследован 161 пациент с установленным диагнозом ХОБЛ с I по III степень ограничения скорости воздушного потока (согласно критериям GOLD). Результаты исследования были оценены при помощи корректно подобранных методов статистической обработки полученных данных, что подтверждает достоверность сформулированных теоретических и научно-практических выводов диссертации.

Впервые в результате научно-исследовательской работы проанализирована возможность оценки риска развития обострений ХОБЛ, а также эффективности терапии глюкокортикостероидами (ГКС) на основании оценки уровня эозинофилов крови в сочетании с оценкой их вариабельности и активности.

Новыми являются данные о том, что оценка предшествующей динамики (вариабельности) уровня эозинофилов крови может быть использована в качестве предиктора положительного терапевтического ответа при назначении ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в базисной терапии ХОБЛ и системных глюкокортикостероидов (СГКС) при обострении.

Впервые продемонстрировано, что высокий уровень эозинофильного катионного белка (ЕСР) у пациентов ХОБЛ ассоциирован с более тяжелым течением заболевания и развитием более частых обострений, требующих назначения СГКС и антибиотиков.

Новыми являются данные об наличии обратной связи между уровнем ЕСР крови и ОФВ₁, а также данные о том, что уровень ЕСР крови может быть использован в качестве предиктора риска обострений, риска развития пневмоний, а также предиктора положительного терапевтического ответа при назначении ИГКС в базисной терапии ХОБЛ и СГКС при обострении.

Получены новые данные, демонстрирующие, что наиболее значимыми критериями, способным, предсказывать положительный терапевтический ответ при назначении ИГКС в базисной терапии ХОБЛ и СГКС при обострении, являются частота предшествующих обострений и наличие транзиторного или постоянного повышения уровня эозинофилов.

Научные положения, результаты, полученные автором, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и поставленным задачам, научно аргументированы, корректно отображают результаты исследования.

Научно-практическая значимость работы

Установленные в ходе исследования научные данные о наличии клинических особенностей у пациентов ХОБЛ с эозинофильным характером воспаления позволяют рассматривать пациентов с повышенным уровнем ЕСР как пациентов с более тяжёлым течением заболевания. Автором продемонстрировано, что высокий уровень ЕСР у пациентов ХОБЛ ассоциирован с более выраженными обструктивными нарушениями вентиляционной способности легких, наличием “воздушных ловушек”, признаками статической гиперинфляции, развитием более частых обострений, требующих назначения СГКС и антибиотиков. Более половины пациентов с повышенным уровнем ЕСР получали ИГКС, более трети получали двойную бронхолитическую терапию в сочетании с ИГКС, во время обострений заболевания – более половины пациентов из этой группы получали СГКС и антибиотики.

Предложенный автором подход, основанный на оценке предшествующей динамики изменения уровня эозинофилов крови (оценке вариабельности уровня эозинофилов), проведенный непосредственно перед назначением ГКС, а также оценке не только уровня эозинофилов периферической крови, но и их функциональной активности с помощью определения уровня ЕСР крови может иметь практическое значение при определении тактики ведения пациентов ХОБЛ и решения вопроса о необходимости назначения или возможности неназначения ИГКС в составе постоянной терапии, а также СГКС при обострении ХОБЛ.

Принципиальным моментом работы является то, что продемонстрирована не только необходимость проводить оценку уровня эозинофилов, но и необходимость оценивать динамику изменения уровня эозинофилов, а также уровня их активности.

Полученные результаты закладывает фундамент для дальнейшего изучения активности эозинофилов на основании различных биомаркеров, как одного из способов определения прогноза течения ХОБЛ и тактики персонализированной терапии у пациентов с данной бронхолегочной патологией.

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

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.04 – Внутренние болезни. Выносимые на защиту положения обоснованы. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют цели и задачам исследования, убедительно аргументированы, основаны на результатах проведённого исследования. Это позволяет сделать заключение об обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати и личный вклад автора

Основное содержание диссертации отражено в 6 печатных работ: из них работ, отражающих основные результаты диссертации в изданиях из Перечня ВАК при Минобрнауки России - 1, в изданиях международной базы Scopus - 2; а также обзорная статья в издании международной базы Scopus - 1; материалы конференций - 2.

Автореферат и представленные публикации полностью отражают основные положения диссертации.

Автору принадлежит ведущая роль во всех этапах научно-квалификационной работы (диссертации), начиная с формулировки цели и задач исследования, дизайна исследования и заканчивая анализом полученных данных, написанием текста диссертации, подготовки публикаций.

Оценка структуры, содержания и оформления диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы (первая глава), клинических групп и методов исследования (вторая глава), результатов клинико-функциональных и лабораторных исследований (третья глава), выводов, практических рекомендаций, списка сокращение, списка литературы, приложений. Работа изложена на 109 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 7 рисунками и 24 таблицами.

Во «Введении» представлено аргументированное обоснование актуальности проведённого исследования, чётко сформулирована новизна, цель и задачи работы. Обзор литературы подробно отражает состояние исследуемой проблемы. В главе «Материалы и методы» детально описаны клинические и специализированные методы исследования, статистические методы обработки данных, что свидетельствует о высоком

научно-методологическом уровне проведённого исследования. В третьей главе представлена подробная клиническая характеристика пациентов, сравнение клинко-функциональных характеристик пациентов с различной динамикой изменения уровня эозинофилов крови, сравнение пациентов с различной частотой обострения ХОБЛ, наличием и отсутствием пневмоний. Проведено сравнение пациентов с наличием и отсутствием терапии ГКС, наличием и отсутствием тройной терапии. Кроме того, проанализированы корреляционные отношения между клинко-anamнестическими и функциональными показателями и уровнем эозинофилов, клинко-anamнестические и функциональные характеристики пациентов с различным уровнем ECP. Диссертацию завершают приложения, список литературы, содержащий 271 источник литературы, из которых 36 на русском языке, 235 на английском языке

Принципиальных замечаний к изложенным в диссертации материалам не имеется.

При анализе результатов исследования Данилова Р.С. в порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы.

1. Возможно ли, что уровень эозинофилов крови у пациентов ХОБЛ повышался из-за обострения сопутствующих заболеваний?
2. Могло ли быть связано повышение уровня ECP с лекарственной аллергией?

Заданные вопросы вызваны большим клиническим интересом к представленной работе и не влияют на её высокую оценку.

Заключение

Таким образом, диссертация Данилова Руслана Станиславовича на тему «Вариабельность уровня эозинофилов крови при хронической обструктивной болезни легких и её значение в формировании клинко-функционального фенотипа и противовоспалительной терапии заболевания» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена важная научно-практическая задача – повышение эффективности терапии пациентов ХОБЛ на основании персонифицированного подхода, основанного на оценке вариабельности уровня эозинофилов крови и эозинофильного катионного белка.

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), утверждённым приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Данилов Руслан Станиславович, достоин присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Профессор кафедры пульмонологии
факультета дополнительного профессионального образования
федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

д.м.н., профессор

З.Р. Айсанов



Адрес организации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.

Тел. +7 (495) 434-14-22; e-mail: rsmu@rsmu.ru; сайт: <http://www.rsmu.ru>