

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент



Бутнару Д.В.

20 21 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Диссертация «Вариабельность уровня эозинофилов крови при хронической обструктивной болезни легких и её значение в формировании клинико-функционального фенотипа и противовоспалительной терапии заболевания» выполнена на кафедре госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Данилов Руслан Станиславович, 1976 года рождения, гражданство – Российская Федерация, окончил Смоленскую государственную медицинскую академию в 1999 году по специальности «лечебное дело».

В 2020 году прикреплен для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре) по научной специальности 14.01.04 – Внутренние болезни на кафедре госпитальной терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Отчислен в 2021 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1276/Аэ от 26 мая 2021 г. выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В настоящее время работает в Федеральном бюджетном учреждении здравоохранения «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», обособленном подразделении «Поликлиника на Ломоносовском».

Научный руководитель: Карнаушкина Мария Александровна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения научно-квалификационной работы (диссертации) «Вариабельность уровня эозинофилов крови при хронической обструктивной болезни легких и её значение в формировании клинико-функционального фенотипа и противовоспалительной терапии заболевания», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 Внутренние болезни, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация Данилова Руслана Станиславовича «Вариабельность уровня эозинофилов крови при хронической обструктивной болезни легких и её значение в формировании клинико-функционального фенотипа и противовоспалительной терапии заболевания» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение проблемы, связанной с подбором оптимальной терапии пациентов хронической обструктивно болезнью лёгких (ХОБЛ), направленной на снижение риска развития обострений данной патологии.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

В последних версиях GOLD при принятии решений в клинической практике, касающихся подходов к назначению противовоспалительной терапии, рекомендуется в качестве ориентиров использовать оценку уровня эозинофилов периферической крови и тяжесть течения заболевания. У значительной части пациентов ХОБЛ наблюдается стабильное количество эозинофилов периферической крови $\geq 2\%$ в течение трёх лет [Vestbo J., et. al., 2008]. В то же время вариабельность уровня эозинофилов крови с течением времени может являться клинической проблемой, когда этот биомаркер используется при принятии решения о необходимости назначения ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС), а также системных глюкокортикоидов (СГКС) при обострении заболевания [Southworth T., et. al., 2018]. Ряд факторов могут оказать влияние на вариабельность измерений эозинофилов в крови у отдельных пациентов. Важнейшими из них являются употребляемая пища, уровень физической активности, принимаемые лекарственные препараты, время проведения исследования. Поскольку существуют важные источники внутрииндивидуальной вариации, то в настоящее время признаётся, необходимость дальнейших исследований, чтобы лучше описать эту особенность у пациентов ХОБЛ [Gibson P.G., 2018] и понять ее влияние на принятие клинических решений.

Терапия, направленная на подавление эозинофильного воспаления, реализуемая при помощи глюкокортикостероидов (ГКС) – ИГКС в составе постоянной терапии ХОБЛ и СГКС при обострении имеет как положительные, так и нежелательные эффекты. Решение вопроса о назначении ИГКС в настоящее время основывается на трёх основных параметрах – выраженность симптомов, частота предшествующих обострений и уровень эозинофилов периферической крови. Такой подход не во всех клинических ситуациях даёт чёткие ориентиры в отношении необходимости терапии ГКС. Речь идёт о тех ситуациях, когда оценка частоты предшествующих обострений у пациента затруднена, из-за того, что пациенты ХОБЛ не всегда могут правильно оценить наличие и тяжесть обострения заболевания. Также спорные ситуации могут возникать при интерпретации клинических данных, когда количество эозинофилов крови укладывается в промежуточные значения (>100 клеток / мкл, но <300 клеток / мкл), но не находится на повышенном уровне или имеет транзиторный характер. Возможным решением указанной проблемы может стать оценка предшествующей, в течение не менее 12 месяцев, динамики изменения уровня эозинофилов крови. Кроме того, при принятии клинического решения может быть использована оценка не только уровня эозинофилов периферической крови и ее вариабельности, но и оценка уровня их активности.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор принимал непосредственное участие в разработке идеи протокола исследования, участвовал в обследовании пациентов, сборе и дальнейшей обработке полученных данных. В соавторстве подготовил публикации для печати и выступления на конгрессах.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов, полученных в ходе проведенного исследования, подтверждается достаточным объемом данных клинического, функционального, лабораторного и рентгенологического обследования

пациентов с использованием современной аппаратуры и соблюдением стандартных методик, использованием современных методов статистической обработки полученных данных.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые в результате научно-исследовательской работы, сочетающей данные клинико-функционального, инструментального и лабораторного обследований, проанализирована возможность оценки риска развития обострений ХОБЛ, а также эффективности терапии 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 ИГКС в базисной терапии ХОБЛ и 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.

Приоритетными являются 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.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Результаты проведенного исследования и установленные в ходе него 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 – у них выявлена большая частота обострений, более выраженные симптомы (большее количество баллов по шкале mMRC), более высокий индекс BODE.

Предложенный 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 ИГКС в составе постоянной терапии, а также СГКС при обострении ХОБЛ.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Указанный подход 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.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Полученные результаты используются в работе Больницы Центросоюза Российской Федерации. Научные данные, полученные при выполнении исследования, используются в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете**

На очередном заседании Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 09.12.2020 (протокол № 34–20) рассмотрено и одобрено исследование в рамках диссертационной работы «Вариабельность уровня эозинофилов крови при хронической обструктивной болезни легких и её значение в формировании клинико-функционального фенотипа и противовоспалительной терапии заболевания» (исполнитель – Данилов Руслан Станиславович).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация 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» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По теме диссертации опубликовано 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.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1). М.А. Карнаушкина, Р.С. Данилов. Эозинофилы как неинвазивный маркер оценки воспалительной активности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 10. – С. 54-62. [Scopus].

2). М.А. Карнаушкина, Р.С. Данилов. Клинический случай тромбоэмболии легочной артерии у пациента с эозинофильным фенотипом хронической обструктивной болезни легких // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3. – № 29 (404). – С. 40-45.

3). М.А. Карнаушкина, С.В. Федосенко, Р.С. Данилов, И.С. Комарова, В.А. Петров. Эозинофильный катионный белок как неинвазивный маркер характера воспалительного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 59-66. [Scopus].

в иных изданиях:

1). Р.С. Данилов, М.А. Карнаушкина, С.Л. Бабак, М.В. Горбунова. Эозинофильный катионный протеин как чувствительный биомаркер эозинофильного воспаления и предиктор тяжелого течения хронической обструктивной болезни лёгких. // Georgian medical news (Медицинские новости Грузии). – 2021. – №2 (311). – С. 92-98. [Scopus].

2). М.А. Карнаушкина, С.В. Федосенко, Р.С. Данилов, В.А. Петров. Эозинофилы как биологический маркер тяжелого течения хронической обструктивной болезни легких // XIV национальный конгресс терапевтов, Москва, 20-22 ноября 2019 года. – Москва: ООО «КСТ Интерфорум», 2019. – С. 38-39.

3). М.А. Карнаушкина, С.В. Федосенко, Р.С. Данилов, В.А. Петров. Эозинофильный катионный белок как чувствительный биомаркер эозинофильного воспаления у пациентов ХОБЛ // XXIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания с международным участием, 29 октября – 1 ноября 2019 г., Москва : сборник трудов конгресса / под редакцией А. Г. Чучалина. – Москва : ДизайнПресс, 2019. – С. 141.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1). Уровень эозинофилов крови у пациентов ХОБЛ не может быть использован в качестве изолированного маркера риска обострений.

2). Оценка вариабельности уровня эозинофилов крови может быть использована в качестве маркера клинико-функциональных особенностей течения эозинофильного фенотипа ХОБЛ и предиктора положительного терапевтического ответа при назначении ИГКС в составе постоянной терапии и СГКС при обострении.

3). Уровень ЕСР крови может быть использован в качестве предиктора характера течения ХОБЛ, риска обострений, риска развития пневмоний, а также предиктора положительного терапевтического ответа при назначении ИГКС в составе постоянной терапии и СГКС при обострении ХОБЛ.

Диссертация соответствует требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Научно-квалификационная работа (диссертация) Данилова Руслана Станиславовича «Вариабельность уровня эозинофилов крови при хронической обструктивной болезни легких и её значение в формировании клинико-функционального фенотипа и противовоспалительной терапии заболевания» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Заключение принято на заседании кафедры госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 19 человек.

Результаты голосования: «за» – 19 человек, «против» – 0 человек, «воздержалось» – 0 человек, протокол № 1 от 30.08.2021 г.

Председательствующий на заседании

доктор медицинских наук,

заведующая кафедрой

госпитальной терапии №2

Института клинической медицины

имени Н.В. Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени

И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)



С.А. Рачина