

## ОТЗЫВ

### официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Ненашевой Натальи Михайловны на диссертационную работу Гаспарян Армине Арутюновны на тему «Клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения бронхиальной астмы у больных с избыточной массой тела и ожирением», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 — Внутренние болезни

### Актуальность темы выполненной работы

Согласно данным мировой статистики, бронхиальная астма (БА) и ожирение являются одними из наиболее распространенных хронических заболеваний человека и представляют собой серьезную медико-социальную проблему. Фенотип БА с ожирением, как правило, характеризуется тяжелым течением БА, плохим контролем над заболеванием, резистентностью к базисной терапии, высокой частотой госпитализаций в связи с обострениями БА и наличием ассоциированных с ожирением заболеваний, таких как, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), артериальная гипертензия (АГ) и др. Низкий уровень контроля БА отмечают также у пациентов, имеющих избыточную массу тела.

Последние годы значительное внимание уделяют изучению патогенетических механизмов взаимосвязи БА и ожирения, одним из которых является теория системного воспаления. При этом ожирение рассматривают как состояние хронического слабовыраженного воспаления, возникающее вследствие дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов. Так, вырабатываемые жировой тканью провоспалительные адипокины, попадая из кровотока в бронхиальное дерево, могут индуцировать или усугубить воспалительный процесс. К основным провоспалительным цитокинам относят лептин, противовоспалительным – адипонектин, тем не менее, до сих пор нет единого представления о роли указанных адипокинов в патогенезе БА у пациентов с повышенными значениями индекса массы тела (ИМТ).

Известно об основополагающей роли в теории системного воспаления висцеральной жировой ткани (ВЖТ), обладающей большей метаболической активностью в сравнении с подкожной жировой тканью (ПЖТ). Наиболее достоверным методом измерения количества ВЖТ и ПЖТ в организме является метод мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). К настоящему времени в литературе опубликованы результаты единичных исследований, в которых у пациентов с БА учитывали не только значение ИМТ, но и содержание жировой ткани в висцеральном и подкожном депо. При этом есть данные о том, что даже при нормальной величине ИМТ возможно повышенное содержание ВЖТ. Все изучающие данный вопрос исследования были проведены в азиатских странах, измерение площадей ВЖТ и ПЖТ при этом выполнялось на пупочном уровне, тогда как есть сведения о большей точности определения площади ВЖТ и ПЖТ на уровне IV-V поясничных позвонков.

Исходя из вышеизложенного, тема диссертационной работы Гаспарян А.А. по изучению особенностей течения БА у больных с избыточной массой тела и ожирением с оценкой уровня лептина и адипонектина, измерением площади ВЖТ и ПЖТ с помощью метода МСКТ, представляется весьма актуальной.

### **Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что впервые проведено комплексное исследование клинических и лабораторно-инструментальных особенностей течения БА с дополнительной оценкой не только уровня адипокинов в сыворотке крови, но и измерением площади ВЖТ и ПЖТ на уровне IV-V поясничных позвонков с помощью метода МСКТ у пациентов европеоидной расы с БА, имеющих нормальные и повышенные значения ИМТ.

Следует отметить наличие годичного периода наблюдения за пациентами с визитами 1 раз в три месяца, что позволило диссертанту оценить

динамику основных клинико-функциональных параметров при БА. Данный дизайн работы сделал возможным проанализировать вклад адипокинов и разных жировых депо в выявленные особенности течения БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Так, автор установила прямые взаимосвязи между исходным уровнем лептина и риском неконтролируемого течения БА в конце периода наблюдения (при  $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ), а также – риском обострений заболевания за год исследования (при  $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ). Значение индекса Л/А, отражающее отношение лептина к адипонектину ( $\times 1000$ ), также являлось предиктором неконтролируемой БА у пациентов с повышенным значением ИМТ.

Важной находкой данной диссертационной работы явилось обнаружение различных взаимосвязей ВЖТ и ПЖТ с характеристиками клинического течения БА у пациентов с повышенным значением ИМТ. Выявлено, что исходная величина площади ВЖТ была предиктором среднетяжелого/тяжелого течения БА (при  $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ), в то время как значение площади ПЖТ оказалось предиктором неконтролируемого течения БА в отдаленном периоде (при  $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ) и развития обострений заболевания в течение года (при  $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ).

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

На основании проведенного исследования и полученных результатов сформулированы характерные особенности клинического течения БА у больных с повышенным значением ИМТ, выявлены взаимосвязи показателей адипокинового статуса, параметров МСКТ с клиническими характеристиками БА. Базируясь на полученных данных, разработаны прогностические формулы для оценки риска неконтролируемого течения БА в отдаленном периоде (при  $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ) и риска обострений заболевания в течение ближайшего года (при  $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ). Использование предложенных прогностических формул с высокими показателями чувствительности и специфичности расширят возможности прогнозирования течения БА на протяжении ближайшего года и позволят клиницистам разрабатывать план ведения

пациентов в каждом конкретном случае. Персонализированный подход к ведению больных БА с избыточной массой тела и ожирением способствует в будущем улучшению прогноза и качества жизни таких пациентов.

Материалы диссертационного исследования используются в учебно-методической работе со студентами и ординаторами на кафедре факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также – при ведении больных БА с избыточной массой тела и ожирением в Факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова Сеченовского Университета.

### **Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационное исследование Гаспарян А.А. выполнено с использованием современных методов статистической обработки материала и включает в себя достаточный объем материала для подтверждения достоверности основных положений и выводов, представленных в диссертации. Изложенные автором научные положения, выводы и практические рекомендации базируются на исследовании 78 больных БА, которые были распределены на 3 группы в зависимости от значений ИМТ (с нормальной, избыточной массой тела и ожирением).

Дизайн исследования включал: сбор анамнестических данных, физикальный осмотр, антропометрию, лабораторные исследования, включая определение уровня общего IgE, С-реактивного белка, лептина и адипонектина в сыворотке крови, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), МСКТ на уровне IV-V поясничных позвонков, консультацию ЛОР-врача и другие исследования, входящие в медико-экономический стандарт при БА. Для оценки уровня контроля БА использовали опросник АСТ-тест и критерии GINA. Период наблюдения за пациентами составил 1 год с визитами 1 раз в 3 месяца, во время которых проводили осмотр,

антропометрию, исследование ФВД. Оценку адипокинового статуса и показателей МСКТ осуществляли исходно и на завершающем год визите.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23, включающей в себя все необходимые методы статистического анализа, что позволяет считать результаты работы обоснованными и достоверными.

Выводы четко сформулированы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации основаны на полученных данных и включают рекомендации по определению сывороточного лептина и применению прогностических формул с целью оценки риска неблагоприятного течения БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

#### **Полнота изложения результатов диссертации в научной печати**

Результаты диссертационной работы отражены в 13 публикациях, 4 из которых в рецензируемых журналах из списка, рекомендованного ВАК Российской Федерации (2 из них индексируются в электронной базе данных Scopus). Полученные результаты были представлены и обсуждены на конференциях и съездах всероссийского и международного уровня.

#### **Оценка содержания и оформления диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации**

Диссертационная работа является русскоязычной рукописью общим объемом в 174 страницы основного текста. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, четырех глав (литературный обзор, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 38 таблицами, 27 рисунками и 3 клиническими наблюдениями. Список литературы содержит 201 источник (31 отечественный и 170 зарубежных).

Введение диссертации включает в себя аргументированное обоснование актуальности темы данного исследования, четко сформулированные цель и задачи, освещенные в полной мере научную

новизну, практическую значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, апробацию результатов исследования.

Обзор литературы отражает состояние исследуемой проблемы по данным российских и зарубежных источников. Автор описывает современные представления об общих механизмах развития БА и ожирения, акцентируя внимание на подробном раскрытии теории системного воспаления, при этом подчеркивает неоднозначные результаты имеющихся в настоящее время исследований о роли адипокинов у больных БА с разным значением ИМТ. После описания клинических характеристик фенотипа «астма-ожирение» диссертант приводит возможные методы оценки содержания ВЖТ в организме, указывая на наиболее достоверный метод диагностики – МСКТ. Автор подробно анализирует опубликованные исследования с использованием данного метода оценки ВЖТ и ПЖТ у пациентов с БА, выделяя наличие к настоящему времени только единичных работ, все из которых проведены в азиатских странах и включали измерение параметров МСКТ на пупочном уровне. В завершении обзора литературы затрагивается вопрос об особенностях лечения больных БА с избыточной массой тела и ожирением. Заключение первой главы полностью отражает обоснованность поставленных перед автором цели и задач исследования.

Детально представлен дизайн исследования, включающий исходное обследование пациентов (при включении в исследование) и дальнейшее наблюдение за ними в течение 1 года с периодичностью визитов 1 раз в три месяца. Подробно описаны материалы и методы исследования, включающие клинико-anamнестический анализ, методы оценки уровня контроля БА, определение уровня общего IgE, С-реактивного белка, лептина и адипонектина (помимо стандартного набора лабораторных исследований), антропометрию, исследование ФВД, метод МСКТ (для измерения площадей ВЖТ и ПЖТ), консультацию ЛОР-врача. Учитывая полиморбидность исследуемых пациентов, при необходимости в план обследования включали консультацию гастроэнтеролога, кардиолога и др. Также во второй главе

подробно охарактеризованы пациенты, включенные в исследование на основании четких критериев включения и исключения.

Полученные результаты были обработаны с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 23. Количественные переменные представлялись в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) или медианы и квартилей ( $Me [Q_1; Q_3]$ ) (в зависимости от нормальности распределения). Для сравнения 2-х и 3-х групп использовали t-критерий Стьюдента и ANOVA или U-критерий Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнения частот качественных переменных применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона. При сравнении количественных переменных на 2-х и  $\geq 3$ -х этапах использовали критерий Вилкоксона и критерий Фридмана, номинальных переменных – тест МакНемара и критерий Кохрена, соответственно. Корреляционный анализ осуществляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Оценка диагностической ценности параметров при прогнозировании определенного исхода проводилась с помощью ROC-анализа. Для разработки многофакторных прогностических моделей применялся метод бинарной логистической регрессии.

В результате проведенной работы было отмечено, что большинство пациентов в группах с избыточной массой тела и ожирением составляли женщины (>80%) с дебютом заболевания после 40-летнего возраста. У больных БА с избыточной массой тела (76,2%) и ожирением (71,9%) наблюдалось достоверно большее число случаев среднетяжелого и тяжелого течения БА в сопоставлении с пациентами, имеющими нормальный вес (40%,  $p=0,02$ ).

Анализ клинических характеристик БА в динамике позволил выявить существенное улучшение уровня контроля БА к концу периода наблюдения во всех группах ( $p < 0,05$ ). Однако обращало на себя внимание, что на 5-м визите наблюдалось увеличение количества случаев неконтролируемого течения БА с повышением значений ИМТ ( $p=0,004$ ). При этом сравнение данного параметра на более ранних этапах исследования достоверных

различий не выявило, что позволило предположить возможность прогнозирования течения БА в отдаленном периоде. Кроме этого, автор показала, что наличие ожирения сопровождалось трехкратным нарастанием риска развития обострений БА в течение года (ОШ=2,99; 95% ДИ: 1,12-7,98).

С учетом выявленных особенностей клинического течения БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, диссертант проанализировала взаимосвязи полученных показателей адипокинового статуса и параметров МСКТ с клиническими характеристиками БА. В результате было отмечено, что повышение исходных значений лептина, площади ПЖТ ассоциировались с нарастанием риска неконтролируемого течения БА через год (при  $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ) и риска обострений в течение года (при  $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ), в то время как увеличение значений площади ВЖТ сопровождалось повышением риска более тяжелого течения БА (при  $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ). На основании чего, автор подозревает различную роль разных жировых депо (ВЖТ и ПЖТ) в отношении влияния на течение БА.

Большую практическую ценность обсуждаемой работы несут разработанные диссертантом многофакторные прогностические формулы для расчета риска обострений БА в течение года у больных с ожирением и оценки риска неконтролируемого течения БА у пациентов не только с ожирением, но и с избыточной массой тела. Украшением главы результатов и диссертации в целом являются клинические примеры, демонстрирующие на практике применение разработанных формул, а представленные рисунки аксиальных реконструкций МСКТ служат яркой иллюстрацией материала.

В главе обсуждения приведена интерпретация собственных данных, обсуждены выявленные различия между сравниваемыми группами больных БА и представлено сопоставление полученных результатов с современными литературными сведениями.

Сформулированные выводы полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертационной работы. Представленные диссертантом рекомендации имеют безусловную практическую значимость.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям, изложенным в диссертационной работе, оформлен соответственно требованиям ВАК Российской Федерации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе, которые могли бы повлиять на положительную оценку работы, не выявлено.

### **Вопросы:**

1. Чем Вы объясняете, что подавляющее большинство наблюдаемых Вами пациентов с БА и избыточной массой тела, и ожирением имели (на основании представленных характеристик и биомаркеров) эозинофильный фенотип аллергической астмы, тогда как большинство исследований характеризуют данный фенотип БА как неаллергический нейтрофильный?
2. Наблюдали ли Вы пациентов со сниженным ответом на ИГКС среди больных БА и ожирением?
3. Каким образом влияли на терапию рассчитанные риски неконтролируемого течения и развития обострений БА?

### **Заключение**

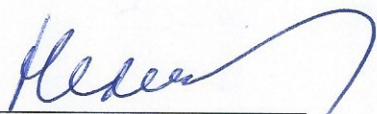
На основании изложенного считаю, что диссертационная работа Гаспарян Армине Арутюновны «Клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения бронхиальной астмы у больных с избыточной массой тела и ожирением», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим решение актуальной научной задачи – выявлены особенности течения БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением и показано влияние уровня адипокинов и количества ВЖТ и ПЖТ на течение БА, что позволило оптимизировать диагностику и прогнозирование течения БА у таких пациентов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные

результаты диссертации, и 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), утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Гаспарян Армине Арутюновна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

**Официальный оппонент:**

Ненашева Наталья Михайловна  
доктор медицинских наук (14.03.09),  
профессор, заведующая кафедрой аллергологии  
и иммунологии ФГБОУ ДПО  
«Российская Медицинская Академия  
Непрерывного Профессионального Образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Согласна на обработку моих персональных данных



Подпись профессора Н.М. Ненашевой заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России

к.м.н., доцент



«30» марта 2021



Савченко Л.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1  
Тел.: +7 (499) 252-21-04; e-mail: rmapo@rmapo.ru