

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук (14.01.04 – Внутренние болезни), профессора Шмелева Евгения Ивановича 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) занимают ведущее место среди причин заболеваемости и смертности взрослого населения. Хроническое воспаление дыхательных путей, лежащее в основе патогенеза ХОБЛ, приводит к сужению малых дыхательных путей, гиперпродукции бронхиального секрета и деструкции легочной паренхимы. В настоящее время подходы к назначению ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) при ХОБЛ претерпевают существенные изменения. По данным многочисленных исследований доказано, что при применении ИГКС у пациентов ХОБЛ в виде фиксированных комбинаций с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) достоверно уменьшается число обострений ХОБЛ, в среднем – на 25%. Кроме того, получены данные, что при терапии ИГКС замедляется прогрессирование ХОБЛ, а также улучшается прогноз у пациентов с ХОБЛ определенных групп. Согласно международным клиническим рекомендациям, терапия ИГКС рекомендована только больным ХОБЛ с высоким риском развития повторных обострений, которые недостаточно контролируются длительно действующими бронходилататорами. Необходимо учитывать, что ИГКС при ХОБЛ эффективны далеко не у всех пациентов. Пациенты с различными фенотипами ХОБЛ по-разному отвечают на терапию ИГКС / ДДБА. С точки зрения влияния ИГКС на процесс воспаления в дыхательных путях необходимо отметить, что воспаление при ХОБЛ носит преимущественно нейтрофильный характер, а нейтрофильное воспаление не только не поддается терапии ИГКС, но и в сочетании с бактериальными инфекциями при терапии ИГКС увеличивается риск неблагоприятных последствий. Несмотря на то, что в формировании воспалительного ответа у большинства пациентов ХОБЛ преобладает нейтрофильный характер

воспалительного ответа, всё же у значительной части пациентов ХОБЛ наблюдается увеличение количества эозинофилов, особенно при обострении. В этом контексте постановка и решение поставленных задач делают диссертацию Данилова Р.С. актуальной, поскольку данные, полученные автором, позволяют совершенствовать алгоритмы назначения ИГКС у пациентов ХОБЛ.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов подтверждается большим клиническим материалом исследования. Был обследован 161 пациент с установленным диагнозом ХОБЛ. Для анализа и оценки полученных результатов автор применил современные методы медико-биологической статистики. Необходимый объём клинического материала, современные методики обследования пациентов и проведённый научный анализ результатов исследования подтверждает достоверность сформулированных научных положений, выводов и научно-практических рекомендаций исследования.

Новизна данного исследования не вызывает сомнений. В проведённой работе впервые 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 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.

Научно-практическая значимость работы

Даниловым Р.С. продемонстрировано, что при назначении ИГКС в составе постоянной терапии и / или СГКС при обострении заболевания необходимо учитывать оценку предшествующей динамики изменения уровня эозинофилов крови, то есть оценку variability уровня эозинофилов крови в стабильный период течения заболевания, а не только изолированную оценку отдельного анализа крови, выполненного непосредственно перед назначением ИГКС и / или СГКС. Продемонстрировано, что повышение уровня ESR крови, а также транзиторное или постоянное повышение уровня эозинофилов крови может быть использовано в качестве предиктора тяжёлого течения ХОБЛ – повышения частоты обострений, риска развития пневмоний.

Установленные автором научные данные о наличии клинических особенностей у пациентов ХОБЛ с эозинофильным характером воспаления позволяют рассматривать пациентов с повышенным уровнем ESR как пациентов с более тяжёлым течением заболевания, поскольку высокий уровень ESR 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.

Результаты исследования могут быть использованы в программах постдипломного образования терапевтов и пульмонологов, поскольку в исследовании продемонстрировано, что транзиторное или постоянное повышение уровня эозинофилов крови, а также повышение уровня ESR крови у пациентов ХОБЛ может быть использовано в качестве предиктора положительного терапевтического ответа при назначении ИГКС в составе постоянной терапии ХОБЛ и СГКС при обострении заболевания.

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

Научно-квалификационная работа (диссертация) Данилова Руслана Станиславовича представляет законченное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями. Научная обоснованность положений, выводов и

рекомендаций, сформулированных в диссертации, базируется на грамотном планировании исследования, достаточном объёме выборки, адекватно поставленных цели и задачах исследования, для которых применены современные высокоинформативные лабораторные и инструментальные методы исследования со статистическим анализом полученных данных.

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.

Таким образом, обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений.

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

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.

Автореферат и представленные публикации полностью отражают основные положения диссертации.

Автору принадлежит главная роль в выполнении научно-квалификационной работы (диссертации). Данилов Р.С. разработал дизайн исследования, определил задачи исследования, проанализировал работы по теме диссертации, лично провёл скрининг, обследование и лечение пациентов. Проведён тщательный анализ результатов исследования с использованием современных методов медико-биологической статистики, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации по теме исследования.

Оценка структуры, содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, клинических групп и методов исследования, результатов клинико-

функциональных и лабораторных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращение, списка литературы, приложений. Библиография включает 271 источник литературы, из которых 36 на русском языке, 235 на английском языке.

Во «Введении» представлено обоснование актуальности проведённого исследования, сформулирована новизна, цель и задачи работы. В главе «Материалы и методы» описаны клинические и специализированные методы исследования, статистические методы обработки данных. В главе «Результаты клинико-функциональных и лабораторных исследований» представлена клиническая характеристика пациентов, сравнение характеристик пациентов с различной динамикой изменения уровня эозинофилов крови, сравнение пациентов с различной частотой обострения ХОБЛ, наличием и отсутствием пневмоний, наличием и отсутствием терапии ГКС, проанализированы корреляционные отношения между клинико-функциональными показателями и уровнем эозинофилов, клинико-функциональные характеристики пациентов с различным уровнем ЕСР.

В обсуждении полученных результатов автором представлены собственные данные, которые сопоставлены в соответствии с результатами других исследований.

Диссертация написана хорошим литературным языком. Приведённый фактический материал и высокий уровень работы обосновывают сделанные выводы и практические рекомендации.

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ и отражает основные полученные результаты и материалы диссертации.

Принципиальных замечаний к изложенным в диссертации материалам нет.

Заключение

Таким образом, 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» 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), утвержденным 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.

Главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

д.м.н., профессор

Е.И. Шмелев

Подпись д.м.н. Е.И. Шмелёва заверяю:
учёный секретарь ФГБНУ «ЦНИИТ», к.п.н.



Н.В. Золотова
07.02.2022г.

Адрес организации: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.

Тел. +7 (499) 785-90-19; e-mail: cniit@ctri.ru; сайт: <https://critub.ru>