

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор
по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор

М.Ю. Герасименко

« 20 » 2022 г.

ОТЗЫВ

**ведущего учреждения – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России
о научно-практической ценности диссертации
Данилова Руслана Станиславовича
на тему «Вариабельность уровня эозинофилов крови при хронической обструктивной болезни легких и её значение в формировании клиничко-функционального фенотипа и противовоспалительной терапии заболевания»,
представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни**

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Данилова Руслана Станиславовича посвящена актуальной проблеме – повышению эффективности терапии на основании персонифицированного подхода при определении тактики ведения пациентов хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). ХОБЛ является широко распространённым заболеванием, одной из ведущих причин летальности в мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения не менее 65 миллионов человек в мире страдают ХОБЛ, около 5% всех случаев смерти в мире сопряжено с этой патологией. Имеются отечественные данные, свидетельствующие о том, что около 15% населения России страдают ХОБЛ.

За прошедшие два десятилетия концепция ведения пациентов ХОБЛ претерпела существенные изменения. В первых версиях Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) предлагался ступенчатый подход к терапии

пациентов, основанный на оценке степени тяжести ограничения воздушного потока. В последних версиях Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) при принятии решений в клинической практике, касающихся назначения или неназначения противовоспалительной терапии, рекомендуется ориентироваться на оценку уровня эозинофилов периферической крови и тяжесть течения заболевания. Несмотря на то, что в формировании воспалительного ответа у пациентов ХОБЛ принимают участие различные клетки, причём у большинства преобладает нейтрофильный характер воспалительного ответа, всё же у значительной части пациентов ХОБЛ наблюдается увеличение количества эозинофилов, особенно при обострении. Противовоспалительная терапия, направленная на подавление эозинофильного воспаления, реализуется при помощи глюкокортикостероидов (ГКС). Несмотря на то, что на сегодняшний день накоплено значительное количество данных, подходы к проведению терапии ГКС продолжают непрерывно совершенствоваться.

Назначение или неназначение противовоспалительной терапии при помощи ГКС основывается на трёх основных параметрах – выраженность симптомов ХОБЛ, частота предшествующих обострений и уровень эозинофилов периферической крови. В настоящее время определены пороговые значения уровня эозинофилов крови, которые следует рассматривать как ориентировочные оценки при принятии решений в клинической практике. Такой подход к ведению пациентов ХОБЛ позволяет назначить в каждом конкретном клиническом случае более индивидуализированную терапию. С другой стороны, указанный подход не во всех клинических ситуациях даёт чёткие ориентиры в отношении необходимости терапии ГКС – ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в составе постоянной терапии и системных глюкокортикостероидов (СГКС) при обострении. 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 динамики изменения уровня эозинофилов крови, то есть оценка вариабельности уровня эозинофилов крови, проведенная непосредственно перед назначением ГКС. Кроме того, при принятии клинического решения может быть использована оценка не только уровня эозинофилов периферической крови, но и оценка уровня их активности. Наиболее доступным на сегодняшний день методом оценки уровня активности эозинофилов является оценка уровня эозинофильного катионного белка (ЕСР). Таким образом, определение не только уровня эозинофилов крови, но и оценка вариабельности уровня эозинофилов, а также оценка их активности представляет собой возможный подход к ведению пациентов ХОБЛ, который позволит назначать индивидуализированную терапию в каждом конкретном клиническом случае.

Научная и практическая ценность диссертации

Выводы и практические рекомендации соответствуют результатам проведенного исследования, поставленным задачам и намечают направления дальнейших исследований.

Автором 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.

В исследовании продемонстрировано, что высокий уровень ЕСР у пациентов ХОБЛ ассоциирован с более тяжелым течением заболевания и развитием более частых обострений, требующих назначения СГКС и антибиотиков. Получены 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.

Кроме того, получены 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 крови.

Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки

Значимость проведённого исследования обусловлена актуальностью, научной новизной и возможностью прикладного использования результатов выполненной работы в реальной клинической практике. Кроме того, выполненная научно-квалификационная работа (диссертация) закладывает фундамент для дальнейшего изучения активности эозинофилов на основании различных биомаркеров, как одного из способов определения прогноза течения ХОБЛ и тактики персонифицированной терапии у пациентов ХОБЛ.

Полученные результаты исследования используются в педагогическом и научно-исследовательском процессе кафедры госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), а также в практической работе терапевтического отделения Больницы Центросоюза Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов научно-квалификационной работы (диссертации)

Результаты выполненной научно-квалификационной работы (диссертации) обладают несомненной новизной, актуальностью и высоким научным потенциалом. Результаты проведённого исследования могут быть использованы в реальной клинической практике терапевтов и пульмонологов,

они применимы как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Полученные результаты позволяют повысить эффективность терапии на основании персонафицированного подхода при определении тактики ведения пациентов ХОБЛ. Предложенный подход, основанный на оценке предшествующей динамики изменения уровня эозинофилов крови (оценке вариабельности уровня эозинофилов), а также оценке уровня ЕСР (оценке функциональной активности эозинофилов), проведённых непосредственно перед назначением ГКС, может быть использован при решении вопроса о необходимости назначении ИГКС в составе постоянной терапии, а также СГКС при обострении заболевания, либо неназначении ГКС, из-за нежелательных лекарственных реакций, свойственных препаратам этой группы у пациентов ХОБЛ.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к выполненной Даниловым Русланом Станиславовичем научно-квалификационной работе (диссертации) 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» выполненная под руководством д.м.н., доцента М.А. Карнаушкиной, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по улучшению обследования и лечения пациентов ХОБЛ, имеющей существенное значение для клинической медицины.

По своему содержанию, актуальности, научной новизне, объему проведенного исследования, методическому уровню, теоретической и практической ценности полученных результатов, диссертация Данилова Руслана Станиславовича 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.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Данилов Р.С. обсуждён и утверждён на заседании кафедры пульмонологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 1 от 17 января 2022 г.).

Фесенко Оксана Вадимовна
доктор медицинских наук
(14.01.25 (3.1.29) – Пульмонология),
доцент, профессор кафедры пульмонологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных

О. Фесенко

Подпись доктора медицинских наук Фесенко О.В. удостоверяю.

Учёный секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



Чеботарёва Т.А.

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Герасименко Марина Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор,

основное место работы – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку моих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, профессора Герасименко Марины Юрьевны заверяю.

Учёный секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России



Щеботарёва Т.А.

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.

телефон + 7 (499) 252-21-04; e-mail: rmaro@rmaro.ru