

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
д.б.н., профессор РАН



Д.В. Ребриков

«16» сентября 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Гаспарян Армине Арутюновны на тему «Клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения бронхиальной астмы у больных с избыточной массой тела и ожирением», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 — внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа посвящена одной из актуальных проблем современной медицины — коморбидности бронхиальной астмы (БА) и ожирения. Высокая их распространенность, особенности течения БА у больных с ожирением (тяжелое течение БА, низкий уровень контроля над заболеванием, резистентность к базисной терапии БА и частые госпитализации в связи с обострениями БА) констатируют несомненную актуальность проведенной научно-исследовательской работы. Важным является понимание патогенетических механизмов взаимосвязи БА и ожирения. Среди них особое внимание уделяют теории системного

воспаления, согласно которой провоспалительные цитокины (адипокины) из жировой ткани попадают в системный кровоток, затем в бронхиальное дерево, где они способны вызывать или усугубить воспалительный процесс. Представленные в литературе исследования по изучению уровней адипокинов (лептина и адипонектина) у больных БА демонстрируют неоднозначные результаты. В большинстве исследований для оценки ожирения использовался только показатель индекса массы тела (ИМТ), который не отражает содержание висцеральной и подкожной жировой ткани (ВЖТ и ПЖТ), обладающих различной гормональной активностью. При этом лишь в единичных работах у больных БА проводилась оценка количественного содержания ВЖТ и ПЖТ с помощью «золотого» стандарта диагностики жировых депо в организме – метода мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Таким образом, диссертация Гаспарян А.А., посвященная изучению особенностей течения БА у больных с избыточной массой тела и ожирением с учетом уровня адипокинов и площади ВЖТ и ПЖТ по данным МСКТ, представляет значительный научный и практический интерес.

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

В данной диссертационной работе впервые проведена комплексная оценка клинических, лабораторно-инструментальных особенностей течения БА с учетом сывороточных уровней лептина, адипонектина, количественного содержания ВЖТ и ПЖТ на уровне L4–L5 по данным МСКТ у больных БА с повышенным значением ИМТ, а также выполнена сравнительная оценка полученных данных с результатами, обнаруженными у больных БА с нормальной массой тела.

Остановливаясь на достоинствах работы, следует, во-первых, подчеркнуть её высокий методический уровень, а, во-вторых, – комплексность исследования. Помимо обязательного общеклинического обследования осуществлялось динамическое наблюдение за клиническими

характеристиками БА, основными спирометрическими показателями, данными антропометрии в течение 1 года с визитами 1 раз в 3 месяца. Оценка уровня адипокинов и определение площади ВЖТ и ПЖТ на уровне L4-L5 (при МСКТ) проводилось в начале исследования и в конце года наблюдения. Подобное обследование, выполненное в динамике, позволило не только объективизировать состояние больных и имеющиеся у них изменения в течение года, но и оценить роль различных факторов (уровень лептина, адипонектина, площадь ВЖТ и ПЖТ) на течение БА в динамике.

Диссертант показала, что исходное повышение уровня лептина, индекса Л/А (отношения лептина к адипонектину $\times 1000$) ассоциируется с увеличением риска неконтролируемого течения БА в конце года наблюдения у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Помимо этого, у больных с ожирением была обнаружена прямая взаимосвязь исходной концентрации лептина с риском обострений БА в течение года. При анализе взаимосвязей значений площади ВЖТ и ПЖТ с клиническими характеристиками БА изначально предполагалось отрицательное влияние только избыточного содержания ВЖТ на течение БА. Действительно, в результатах работы повышение значений площади ВЖТ ассоциировалось с увеличением риска более тяжелого течения БА (по степени тяжести) у больных с ожирением, однако не было выявлено взаимосвязи данного параметра с уровнем контроля БА и развитием обострений заболевания. При этом автор обнаружила прямую взаимосвязь исходных значений площади ПЖТ с риском неконтролируемого течения БА в конце года наблюдения (при $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$), а также – с риском обострений БА в течение года (при $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$).

Необходимо отметить, что подобных комплексных работ по изучению особенностей течения БА с учетом уровня адипокинов и площади ВЖТ и ПЖТ (по МСКТ на уровне L4-L5) у больных европеоидной расы с избыточной массой тела и ожирением в современной литературе не представлено.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В рамках проведенного исследования выявлены характерные особенности клинического течения БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, проанализированы взаимосвязи уровня адипокинов (лептина, адипонектина), площади ВЖТ и ПЖТ (по данным МСКТ) с клиническими характеристиками БА в динамике у данной категории больных. Кроме того, на основании выявленных взаимосвязей, автором были разработаны две прогностические модели с высокими показателями чувствительности и специфичности, позволяющие спрогнозировать течение БА, а именно оценить риск обострений заболевания в течение года у больных с ожирением и определить риск неконтролируемого течения БА у пациентов с повышенным значением ИМТ. Их применение в клинической практике позволит усовершенствовать план ведения больных БА с избыточной массой тела и ожирением. Так, полученные в данной работе результаты помогут в оптимизации диагностики, прогнозирования течения БА, а также лечения заболевания, что, в свою очередь, улучшит прогноз и качество жизни больных БА с повышенным значением ИМТ.

Результаты диссертации используются в работе терапевтического отделения Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также при обучении студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

Сформулированные диссертантом положения, выводы и практические рекомендации представляются обоснованными. Обследованы достаточные группы больных БА с нормальной, избыточной массой тела и ожирением. Исследованные выборки были репрезентативны, число включенных в

исследование пациентов являлось достаточным для выявления искомых закономерностей. Формирование групп соответствовало современным требованиям доказательной медицины. Диагнозы устанавливались на основании рекомендаций по диагностике и лечению БА Российского респираторного общества, рекомендаций по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (Национальные клинические рекомендации) Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов, Антигипертензивной лиги, Ассоциации клинических фармакологов.

Следует отметить высокий методический уровень выполненной работы, глубокий анализ литературы, использование современных методов исследования, соответствующих поставленным в работе задачам. При обработке данных были использованы корректные методы статистического анализа, что также подтверждает достоверность полученных результатов.

Сформулированные автором выводы и практические рекомендации соответствуют результатам, полученным в работе.

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати

По результатам диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (2 из них представлены в международной базе данных Scopus), 1 публикация в материалах Международного конгресса Европейского респираторного общества. Полученные данные диссертационного исследования были представлены на конференциях и съездах как всероссийского, так и международного уровня, что подтверждает обоснованность результатов, выводов и рекомендаций.

Оценка содержания и оформления диссертации, её завершенность в целом

Работа выполнена в традиционном стиле и состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов, главы, посвящённой

результатам собственных исследований автора, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 рисунками и 38 таблицами. Список литературы включает 201 источник, из них 31 отечественный и 170 иностранных источников. Все ссылки оформлены корректно.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, определены цель и задачи работы, представлены научная новизна и практическая значимость результатов диссертации, четко сформулированы основные положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы Гаспарян А.А. анализирует эпидемиологические данные, дает определения БА, избыточной массе тела и ожирения, подробно рассматривает механизмы взаимосвязи БА и ожирения, клинические характеристики фенотипа БА в сочетании с ожирением, методы оценки содержания ВЖТ в организме, а также особенности лечения больных БА с повышенным значением ИМТ. В ходе анализа литературы автор акцентирует внимание на ограниченности имеющихся данных, неоднозначности результатов проведенных ранее исследований по изучаемой теме, что свидетельствует о глубокой проработке диссертантом темы исследования. Во второй главе описаны материалы и методы исследования, дизайн работы, а также клиническая характеристика больных, включенных в исследование. Третья глава содержит полученные диссертантом результаты и включает описание клинических особенностей течения БА у пациентов с нормальной, избыточной массой тела и ожирением, результаты динамического наблюдения за больными исследуемых групп, сравнительную оценку уровня адипокинов, параметров МСКТ и антропометрии у пациентов исследуемых групп. Важным результатом диссертации являются разработанные автором и представленные в третьей главе прогностические модели для оценки риска неблагоприятного течения БА у больных с избыточной массой тела и ожирением. Заключают главу клинические примеры, демонстрирующие применение на практике

разработанных прогностических формул. В четвертой главе подробно обсуждены полученные результаты и соотнесены с имеющимися литературными данными. Выводы и практические рекомендации обоснованы, следуют из материалов диссертации и свидетельствуют о достижении цели работы.

В целом диссертация производит самое благоприятное впечатление. Диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком, легко читаются, технически грамотно оформлены, содержат значительный объем новой информации, и указывают на глубокое понимание автором изучаемой проблемы.

Принципиальных замечаний по тексту диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Гаспарян Армине Арутюновны «Клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения бронхиальной астмы у больных с избыточной массой тела и ожирением» является законченным научно-квалификационным исследованием, содержащим решение важной научной задачи – усовершенствование диагностики и прогнозирования течения БА у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. 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 кандидатским диссертациям, а ее автор Гаспарян Армине Арутюновна достойна

присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Гаспарян Армине Арутюновны «Клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения бронхиальной астмы у больных с избыточной массой тела и ожирением» обсужден и одобрен на заседании кафедры пульмонологии ФДПО Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 4 от « 11 » марта 2021 г.).

Доктор медицинских наук (14.01.25), профессор
Заведующий кафедрой пульмонологии ФДПО
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России


А.С. Белевский

Подпись профессора А.С. Белевского заверяю:
ученый секретарь ФГАОУ ВО «РНИМУ
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
к.м.н., доцент


О.М. Демина

«16» марта 2021 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: +7 (495) 434-03-29; +7 (495) 434-61-29; e-mail: rsmu@rsmu.ru