

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Амировой Эльмиры Фидратовны на тему:

«Клинико-лабораторная характеристика внебольничной пневмонии при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.25 – пульмонология.

Актуальность темы.

Внебольничная пневмония (ВП) является распространенным инфекционным заболеванием среди взрослого населения, которая характеризуется высокими показателями смертности. К числу наиболее частых сопутствующих заболеваний у больных с ВП относится хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). ВП у больных ХОБЛ характеризуется затяжным течением, стертой клинической картины, умеренными воспалительными изменениями и часто ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

В связи с этим представляется актуальным совершенствование диагностических методов у больных при коморбидном течении ВП и ХОБЛ.

Факторами неблагоприятного течения заболевания у больных ВП с ХОБЛ могут явиться нарушения процессов свободнорадикального окисления (СРО) и иммунного статуса. Поэтому изучение продукции АФК, метаболизма оксида азота (NO), состояния антиоксидантного статуса (АОС) и иммунной системы у больных ВП с ХОБЛ позволяют расширить представление об особенностях течения воспалительного процесса и установить их прогностическое значение.

Научная новизна.

Впервые автором у больных ВП с ХОБЛ в динамике заболевания проведена комплексная оценка клинических симптомов, показателей СРО и иммунного статуса в сравнении с данными больных ВП и обострением ХОБЛ. Показано, что течение заболевания у больных ВП с ХОБЛ характеризуется высокой интенсивностью клинической симптоматики, пролонгированным течением воспалительного процесса, неблагоприятным прогнозом.

У больных ВП с ХОБЛ установлены особенности продукции АФК и состояния общего АОС крови. В сравнении с больными ВП и обострением ХОБЛ, у больных ВП с ХОБЛ в динамике сохраняются выраженные нарушения генерации АФК и АОС крови.

У больных ВП с ХОБЛ выявлены нарушения метаболизма оксида азота в сыворотке крови. Установлено, что интенсивность нитрозивного стресса у больных ВП с ХОБЛ сохраняется на более высоком уровне, чем у больных ВП и обострением ХОБЛ.

У больных ВП с ХОБЛ нарушаются клеточный и гуморальный иммунитет, продукция провоспалительных цитокинов, активность фагоцитов. Расстройства иммунной системы у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП и обострением ХОБЛ, носят более выраженный характер.

Впервые у больных ВП с ХОБЛ представлена характеристика корреляционных взаимосвязей клинических данных с маркерами процессов СРО и показателями иммунного статуса, отражающие особенности течения болезни.

У больных ХОБЛ перенесших ВП выявлена диагностическая значимость клинических данных, показателей СРО и иммунного статуса указывающих на дальнейший неблагоприятный прогноз в течение 12-месячного наблюдения.

Степень обоснованности и достоверность научных положений и рекомендаций.

В основу работы положены результаты общеклинических, инструментальных, рентгенологических, иммунологических методов исследования. Кроме того, регистрировали спонтанную и индуцированную пирогеалом люминолзависимую хемилюминесценцию цельной крови, оценивали состояние общего антиоксидантного статуса крови, определяли содержание активных метаболитов оксида азота в крови. В исследование были включены 134 больных, с разбиением на три группы сравнения: 54 пациента с сочетанием ВП и ХОБЛ, 40 больных с ВП и 40 больных с обострением ХОБЛ. Общее количество обследованных достаточно для получения статистически достоверных выводов и достижения поставленной цели.

Структура диссертации соответствует цели и задачи проводимого исследования. Полученные данные обработаны в операционной среде Windows XP с использованием программы "Statistica 6.0" с использованием современных методов параметрической и непараметрической статистики. Характер распределения количественных признаков оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова. Для определения факторов риска был проведен расчет отношения относительных рисков (ОР). Для установления диагностической ценности клинических и лабораторных показателей использован ROC-анализ. Для оценки выживаемости пациентов использовался метод Каплана-Майера.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, полученные результаты достоверны. Основные положения диссертации и выводы достоверны и логично вытекают из содержания работы. Личное участие диссертанта при выполнении исследований не вызывают сомнения.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе заключается в том, что у больных ВП с ХОБЛ течение заболевания по сравнению с больными ВП и обострением ХОБЛ характеризуется более выраженными клиническими проявлениями, нарушениями процессов СРО и иммунного статуса. Указанные нарушения в состоянии механизмов регуляции гомеостаза определяют характер течения воспалительного процесса, способствуют его пролонгации, имеют прогностическое значение в отношении риска неблагоприятного прогноза в течение 12 месяцев после стационарного лечения у больных ХОБЛ, перенесших ВП.

Реализация и апробация работы.

Основные результаты научных исследований автора по теме диссертации опубликованы в 23 печатных работах, из них – 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 5 статей в журналах местного издания, 12 тезисов на конгрессах по болезням органов дыхания, 1 статья в межрегиональном сборнике научных трудов.

Основные положения диссертационной работы были представлены на 23-, 24-, 25-, 26-, 27-, 28-м Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Казань, 2013; Москва, 2014; Москва, 2015; Москва, 2016; Москва, 2017; Москва, 2018); на XI

Всероссийской научно-практической конференции и VII Международном конгрессе IMEOF по озонотерапии (Нижний Новгород, 2018).

Структура и содержание диссертации.

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами и 15 рисунками. Она состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает в себя ссылки на 129 отечественных и 106 зарубежных авторов.

Во введении обоснована актуальность диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, содержатся сведения о научной новизне, приводятся практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

В первой главе (обзор литературы) приведены современные сведения о внебольничной пневмонии, ХОБЛ и при их сочетании, о роли процессов СРО и иммунной системы в формировании воспалительного процесса при заболеваниях легких.

Во второй главе представлено описание клинических, инструментальных, лабораторных, иммунологических, статистических методов исследований, используемых автором.

Третья глава (результаты собственных исследований) включает разделы соответственно задачам, решение которых составляет основное содержание диссертационной работы.

При решении первой задачи (особенности клинической картины ВП у больных ХОБЛ в сравнении с больными ВП и обострением ХОБЛ) было установлено, что у больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, выше показатели прогностической шкалы CRB-65 и клинический индекс тяжести состояния. По сравнению с больными с обострением ХОБЛ, у больных ВП с ХОБЛ выше интенсивность респираторных симптомов, индекс коморбидности и уровень СРП в крови, ниже спирометрические параметры. У больных ВП с ХОБЛ были длительнее сроки стационарного лечения, сохранялись выраженными клинические проявления заболевания, отмечались частые госпитализации с обострением ХОБЛ и высокие показатели летальности в течение последующих 12 месяцев наблюдения.

Вторая задача диссертации заключалась в изучении продукции АФК и состояния общего АОС в крови у больных с сочетанием ВП и ХОБЛ в сравнении с больными ВП и обострением ХОБЛ. В результате было выявлено, что у больных ВП с ХОБЛ, с ВП и обострением ХОБЛ понижена генерация АФК в крови. При этом общий АОС крови у больных ВП был повышен, тогда как у больных ВП с ХОБЛ и обострением ХОБЛ происходит его снижение. После стационарного лечения у больных ВП с ХОБЛ, в отличие от больных ВП и обострением ХОБЛ, отмечались выраженные нарушения продукции АФК и дальнейшее снижение АОС крови.

При решении третьей задачи диссертации (изучить содержание метаболитов NO в крови у больных с сочетанием ВП и ХОБЛ в сравнении с больными ВП и обострением ХОБЛ) было установлено, что у больных ВП с ХОБЛ повышается уровень стабильных метаболитов NO и их суммарная концентрация в сыворотке крови. Интенсивность нитрозивного стресса у больных ВП с ХОБЛ выше, чем у больных с ВП и обострением ХОБЛ, и сохраняется на высоком уровне после стационарного лечения.

Четвертая задача заключалась в оценке состояния иммунного статуса у больных с сочетанием ВП и ХОБЛ в сравнении с больными ВП и обострением ХОБЛ. Иммунологическое исследование крови больных позволило автору сделать вывод о том, что ВП у больных ХОБЛ сопровождается развитием иммунологической недостаточности. У них, по сравнению с больными ХОБЛ, ниже содержание CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитов, выше уровень CD19⁺-лимфоцитов, IgM, ИЛ-6 и TNF- α . По сравнению с больными ВП, у больных ВП с ХОБЛ ниже содержание CD3⁺-, CD4⁺-лимфоцитов, IgA, ИЛ-6 и выше уровень IgM. В динамике у больных ВП с ХОБЛ оставались низкими содержание CD3⁺-, CD4⁺-лимфоцитов, NK-клеток, IgG и фагоцитарная активность нейтрофилов, высокими уровень CD19⁺-лимфоцитов, IgM, ИЛ-6 и TNF- α .

Пятая задача диссертационной работы заключалась в установлении взаимосвязи клинических данных с показателями процессов СРО и иммунного статуса у больных с сочетанием ВП и ХОБЛ. Проведенный корреляционный анализ у больных ВП с ХОБЛ установил положительные корреляционные связи выраженности клинических симптомов заболевания с содержанием лейкоцитов, СРП и метаболитов NO в крови, отрицательные связи с интенсивностью ХЛ крови и ее АОС. Показатели функции легких имели положительные корреляционные связи с интенсивностью ХЛ крови и значениями АОС, отрицательные – с содержанием NO₃-, Σ NO₂/NO₃- и ИЛ-6 в крови. Содержание СРП в крови больных имело положительную корреляционную связь с уровнем метаболитов NO в крови и отрицательную – с АОС крови и содержанием CD3⁺-лимфоцитов.

Шестая задача диссертации заключалась в установлении прогностической значимости клинических и лабораторных показателей у больных с сочетанием ВП и ХОБЛ. Автором было установлено, что предикторами 12-месячной летальности у больных ВП с ХОБЛ после выписки из стационара являются высокий индекс коморбидности Charlson, повышенный уровень сывороточного СРП, низкая интенсивность СС СПХЛ и значения АОС крови, пониженное содержание CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитов, NK-клеток и IgG в крови.

В порядке дискуссии прошу диссертанта ответить на следующие вопросы:

1) Тяжесть состояния в группе пациентов «ВП с ХОБЛ» при поступлении характеризовалась высокими средними показателями прогностической шкалы CRB-65 ($2,1 \pm 0,3$ балла), низкими средними показателями SpO₂ ($88,2 \pm 2,2\%$) и выраженностью одышки по шкале mMRC ($3,8 \pm 0,3$ балла), что должно было быть основанием для исследования газов артериальной крови и госпитализации части пациентов этой группы в ОАРИТ. В тоже время исходная госпитализация в ОАРИТ являлась критериями исключения из исследования. Какие применялись показания к госпитализации в ОАРИТ?

2) К числу предикторов 12-месячной летальности у больных ВП с ХОБЛ после выписки из стационара отнесен повышенный уровень сывороточного СРП, что расценивалось как «продолгованный характер воспалительного процесса». Анализировались ли альтернативные причины повышения СРП: онко-заболевания, недостаточность / неадекватность проведенного курса антибактериальной терапии по факту ВП, либо несанированный очаг инфекции?

3) Обратила внимание высокая частота (62,9% случаев) первичной неэффективности антибактериальной терапии, потребовавшей изменения в антибиотикотерапии через ≥ 72

часа в группе больных ВП с ХОБЛ. Какие использовались схемы эмпирической антибактериальной терапии у этих пациентов?

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертационного исследования. Диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком. Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Личный вклад соискателя в проведенное исследование сомнений не вызывает. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Амировой Эльмиры Фидратовны на тему:

«Клинико-лабораторная характеристика внебольничной пневмонии при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.25- пульмонология является завершенным научно-квалификационным исследованием, содержащим решение актуальной научно-практической задачи — комплексное исследование клинических проявлений во взаимосвязи с показателями СРО и иммунного статуса у больных ВП с ХОБЛ и установление прогностически значимых показателей в отношении риска неблагоприятного прогноза у этих пациентов, что имеет важное значение для пульмонологии.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической ценности полученных результатов, обоснованности выводов и положений диссертация Амировой Эльмиры Фидратовны соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. с изменениями от 21.04.2016г. №335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Сведения об оппоненте:

Серда Виталий Петрович, доктор медицинских наук, доцент (+7-911-911-40-23, seredavitaly@bk.ru, г.Санкт-Петербург, Пушкин, Красносельское шоссе, д.28/5, кв.17), ООО «ММЦ «СОГАЗ» (г.Санкт-Петербург, ул. М.Конюшенная д.8А, т. 406-88-88), главный врач, врач-пульмонолог.

Главный врач ООО «ММЦ «СОГАЗ»

доктор медицинских наук, доцент

Серда Виталий Петрович

« 21 » 01 2020 года



Подпись д.м.н. Серды Виталия Петровича заверяю.

« 21 » 01 2020 года

Руководитель
отдела персонала

верревого административное
ООО ММЦ СОГАЗ

(А.И. Огурин)