

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора Харитонов Михаила Анатольевича на диссертационную работу Амировой Эльмиры Фидратовны на тему: «Клинико-лабораторная характеристика внебольничной пневмонии при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 — пульмонология

Актуальность темы диссертации обусловлена тем, что, несмотря на большие достижения в изучении различных аспектов как внебольничной пневмонии (ВП), так и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), диагностика и лечение сочетания этих двух заболеваний сегодня не всегда успешны. Учитывая высокую распространенность ХОБЛ и ВП во всем мире, а также проблему своевременной диагностики их сочетания, вопросы изучения патогенеза данного коморбидного состояния, особенностей лечения и оценки прогноза течения ХОБЛ на фоне и после пневмонии представляются весьма приоритетными.

Сочетание ВП и ХОБЛ характеризуется склонностью к затяжному течению, развитием различных осложнений и высоким риском летальности. В свою очередь, перенесенная пневмония является предиктором повторных обострений ХОБЛ и его неблагоприятного исхода. В связи с этим представляется актуальным изучение клинических особенностей и патогенетических механизмов воспаления у больных ВП при ее сочетании с ХОБЛ.

Актуальность данного исследования обусловлена тем, что работа Э.Ф. Амировой, является комплексным исследованием, объединяющим изучение особенностей клинической картины заболевания, процессов свободнорадикального окисления (СРО) и иммунного статуса больных ВП с ХОБЛ в сравнении с больными ВП и обострением ХОБЛ.

Научная новизна диссертации Э.Ф. Амировой определяется тем, что впервые 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.

Впервые у больных ВП с ХОБЛ установлены особенности продукции АФК и состояния общего АОС крови. Показано, что в сравнении с больными ВП и обострением ХОБЛ, у больных ВП с ХОБЛ в динамике сохраняются выраженные нарушения генерации АФК и низкие значения АОС крови.

В результате исследования у больных ВП с ХОБЛ выявлены нарушения метаболизма NO в сыворотке крови, что свидетельствует о развитии нитрозивного стресса. Установлено, что ее интенсивность у больных ВП с ХОБЛ после стационарного лечения сохраняется на более высоком уровне, чем у больных ВП и обострением ХОБЛ.

Впервые установлено, что у больных ВП с ХОБЛ состояние клеточного и гуморального иммунитета, продукция провоспалительных цитокинов, активность фагоцитов имеют отличия с данными больных ВП и обострением ХОБЛ. Расстройства иммунной системы у больных ВП с ХОБЛ носят более выраженный характер.

У больных ВП с ХОБЛ установлены корреляционные взаимосвязи клинических показателей с маркерами процессов СРО и иммунным статусом, что отражает особенности течения заболевания.

Кроме того, у больных ВП с ХОБЛ определена диагностическая значимость клинических проявлений, показателей СРО и иммунной системы в оценке риска неблагоприятного прогноза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования очевидна, поскольку у больных ВП с ХОБЛ в результате проведенного исследования получены новые данные об особенностях клинической картины заболевания, состояния процессов СРО и

иммунного статуса, характеризующих течение воспалительного процесса. Автором выявлены значимые клинико-лабораторные показатели, которые могут быть использованы для осуществления контроля над динамикой заболевания и эффективностью проводимого лечения. В результате исследования установлены факторы, определяющие неблагоприятный прогноз у больных ХОБЛ перенесших ВП, что может быть использовано в клинической практике для выбора тактики ведения пациентов.

Достоверность и обоснованность основных научных положений, результатов, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленной целью – установить особенности и прогностическую значимость клинико-лабораторных показателей при внебольничной пневмонии у больных с хронической обструктивной болезнью легких

Основные положения диссертационной работы базируются на результатах собственных исследований. Материалы исследования подробно и тщательно документированы, полученные результаты не вызывают сомнений в их объективности. Методы исследования, использованные в работе, адекватны поставленным задачам, информативны и современны. Высокая степень достоверности исследования обеспечена достаточным количеством обследованных больных в сравниваемых группах, которые сбалансированы по количественным и качественным признакам (пол, возраст, патология, полиморбидности и др.)

Статистическая обработка проведена с соблюдением всех необходимых условий и ограничений, с использованием современных параметрических и непараметрических методов анализа, что определяет достоверность выводов и обоснованность практических рекомендаций.

Всё вышеизложенное позволяет говорить о высоком методическом уровне работы и достоверности представленных в диссертации материалов.

Реализация и апробация результатов исследования

Основные результаты диссертации нашли отражение в 23 печатных работах, из них – 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 5 статей в журналах местного издания, 12 тезисов на конгрессах по болезням органов дыхания, 1 статья в межрегиональном сборнике научных трудов.

Основные положения и результаты диссертационной работы были представлены на XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII 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).

Результаты, полученные в ходе исследований, внедрены в клиническую работу пульмонологического отделения ГБУЗ РБ ГKB №21(450071 ул. Лесной проезд 3, тел. 8(347)232-32-88), в практику научной и учебной деятельности кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (г. Уфа, ул. Лесной проезд, 3. тел: +7(347)246-53-97, E-mail: zshamil@inbox.ru) и в практическую работу центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98, корпус 7, этаж 5. Тел.: 8(347)2-73-61-45).

Оценка содержания диссертации, замечания по оформлению

Материалы работы представлены на 142 страницах машинописного текста. Диссертационная работа имеет классическую структуру. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, а также списка литературы, включающего в себя ссылки на 129 отечественных и 106 зарубежных авторов. Работа хорошо оформлена, иллюстрирована 28 таблицами, 15 рисунками и отвечает действующими правилами ВАК.

Во введении изложены актуальность проблемы, степень разработанности темы исследования, сформулированы цель, задачи и основные положения исследования, выносимые на защиту, а также научная новизна, практическая значимость, информация об апробации полученных результатов.

В первой главе (обзор литературы) полно и последовательно отражена изучаемая проблема. Значимое место в обзоре литературы отводится анализу современных данных о внебольничной пневмонии, ХОБЛ и при их сочетании. Автор анализирует имеющиеся сведения о роли процессов СРО и иммунной системы в патогенезе заболеваний легких.

Сущность исследования изложена во второй и третьей главах.

В целом, клиническая часть исследования базировалась на обследовании 134 пациентов, из которых были сформированы три группы. Основную группу составили 54 пациента с сочетанием ВП и ХОБЛ, в 1 группу сравнения вошли 40 больных с ВП, во 2 группу сравнения - 40 больных с обострением ХОБЛ. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.

Программа обследования пациентов включала общеклинические, инструментальные, рентгенологические, иммунологические методы исследования. Продукцию АФК в цельной крови больных изучали методом люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ), оценивали состояние общего АОС сыворотки крови больных, метаболизм оксида азота у больных оценивали по содержанию нитрат - и нитрит-анионов (NO_2^- и NO_3^-), а так же их суммарной концентрации ($\Sigma\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) в сыворотке крови.

Результаты исследования представлены автором в третьей главе в соответствии с задачами, решение которых составляет основное содержание диссертации.

Диссертант в своей работе достоверно установила, что у больных с сочетанием ВП и ХОБЛ, по сравнению с больными ВП, выше показатели прогностической шкалы CRB-65 и клинический индекс тяжести состояния

(ПК). У больных ВП с ХОБЛ, по сравнению с больными с обострением ХОБЛ выше индекс коморбидности, интенсивность респираторных симптомов и уровень С-реактивного протеина в крови, ниже спирометрические параметры. При этом у больных ВП с ХОБЛ были длительнее сроки стационарного лечения, сохранялись выраженными клинические проявления заболевания, выявлены частые госпитализации с обострением ХОБЛ и высокие показатели летальности в течение последующих 12 месяцев после стационарного лечения.

Автором при исследовании ХЛ и АОС крови было установлено, 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 наблюдалось его снижение. Следует отметить, что 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.

Для оценки состояния воспалительного процесса у больных ВП при ее сочетании с ХОБЛ были определены концентрации нитрит- и нитрат-анионов и их суммарная концентрация в сыворотке крови. Автором показано, что у больных ВП с ХОБЛ повышается уровень стабильных метаболитов NO и их суммарная концентрация в крови, подчеркнув при этом, что 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.

Иммунологическое исследование крови больных позволило автору сделать вывод о том, что ВП у больных ХОБЛ сопровождается развитием иммунологической недостаточности.

Исследование взаимосвязи клинических данных с показателями процессов СРО и иммунного статуса методом корреляционного анализа обнаружило между этими показателями большое количество достоверных связей. Результаты проведенного корреляционного анализа у больных ВП с

ХОБЛ показали наличие взаимосвязи выраженности клинических симптомов заболевания с содержанием лейкоцитов, СРП и метаболитов NO в крови, отрицательные связи с интенсивностью ХЛ крови и ее АОС.

Важное место в работе диссертанта заняло определение диагностической ценности клинических и лабораторных показателей в прогнозировании 12-месячной летальности у больных ХОБЛ перенесших ВП.

Автором было установлено, что предикторами 12-месячной летальности у этих больных 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.

«Заключение» представляет собой подведение итогов исследования и позволяет сформулировать выводы, которые полностью соответствуют поставленным задачам, логически вытекают из проведенного исследования и хорошо обоснованы.

Все главы проиллюстрированы таблицами и рисунками, что существенно облегчает восприятие изучаемого материала.

Автореферат диссертации Э.Ф. Амировой соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций.

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Личный вклад соискателя в проведенное исследование сомнений не вызывает.

Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку представленной диссертации, не имею.

Однако при ознакомлении с материалом диссертации появились некоторые вопросы для обсуждения в рамках научной дискуссии на диссертационном совете.

Вопросы

1. В чём Вы видите причину длительного повышения содержания метаболитов оксида азота у больных внебольничной пневмонией с ХОБЛ в сравнении с другими группами?

2. Позволяют ли Ваши данные делать заключение о том, что длительный нитрозивный стресс у больных ХОБЛ, перенёсших пневмонию, лежит в основе повышенной летальности в этой группе?

3. Можно ли на основании Ваших результатов рекомендовать больным ХОБЛ, перенёсших пневмонию, протективную терапию антиоксидантными, вазотропными и/или другими средствами для снижения летальности в реабилитационно-восстановительном периоде?

Заключение

Диссертационная работа Амировой Эльмиры Фидратовны на тему: «Клинико-лабораторная характеристика внебольничной пневмонии при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, Фархутдинова Усмана Раульевича, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология, является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной научно-практической задачи – комплексное исследование клинических проявлений у больных ВП с ХОБЛ во взаимосвязи с показателями свободнорадикального окисления и иммунного статуса и выявление прогностически значимых предикторов неблагоприятного прогноза у больных ВП с ХОБЛ, что имеет важное значение для пульмонологии.

Диссертационная работа Амировой Э. Ф. по актуальности, методическому уровню, новизне результатов, их научно-практическому значению соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями

в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Официальный оппонент

Профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» МЗ РФ
доктор медицинских наук профессор

Харитонов
Михаил Анатольевич

« 20 » января 2020 г.

Подпись М.А. Харитонova заверяю
Начальник отдела кадров ФГБВОУ ВО
«Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова» МО РФ



Д.Е. Гусев

«24» января 2020 г.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. «Ж»
Тел.: 8 (812) 292-32-06
E-mail: e-mail: micjul11@yandex.ru <https://www.vmeda.org/>