

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Харитонов Михаил Анатольевича о диссертации Павловой Анастасии Сергеевны на тему: «Клинико-лучевые характеристики течения хронической обструктивной болезни легких при сочетании с сахарным диабетом 2-го типа», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. - Пульмонология и 3.1.25. - Лучевая диагностика.

Актуальность темы выполненной работы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – значимая медико-социальная проблема из-за высокой распространенности и инвалидизации больных. ХОБЛ является одной из ведущих причин смертности во всем мире, что обуславливает интерес к ее более глубокому изучению. Более того, наличие у части больных ХОБЛ коморбидных состояний, в частности сочетание с сахарным диабетом второго типа (СД2), способствует развитию различных осложнений каждого из рассматриваемых заболеваний и их комбинации, что может привести к инвалидизации и потере трудоспособности в более раннем возрасте.

Вопросы существования общих патогенетических механизмов при сочетании ХОБЛ и СД2 активно изучаются в течение последних десятилетий, в результате чего к настоящему моменту сформировались определенные представления о данной проблеме. При сочетании ХОБЛ и СД2 возникает многостороннее взаимодействие за счет разных механизмов патогенеза (окислительный стресс, системное воспаление и т.д.), что находит отражение в эпидемиологических и клинических исследованиях, свидетельствующих о преимущественно негативном влиянии сопутствующего СД2 на течение ХОБЛ. Однако имеющиеся литературные данные относительно цитокинового дисбаланса иногда носят противоречивый характер. Недостаточно освещен вопрос о преобладающем фенотипе ХОБЛ при наличии метаболического синдрома и диабета. Кроме

того, отсутствуют единые подходы к ведению больных с сочетанием ХОБЛ и СД2.

В этой связи, дальнейшая разработка данного направления с расширением представлений о патогенезе коморбидности в виде сочетания ХОБЛ и СД2 представляет собой актуальную задачу и служит основанием для выполнения данного исследования, актуальность и своевременность которого не вызывает сомнений.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций

Автором впервые у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 выявлены характеристики цитокинового профиля, а также связи уровней цитокинов с результатами исследования функции внешнего дыхания, а также компьютерно-томографическими проявлениями патологии и нарушениями микроциркуляции легких в сравнении с группами пациентов только с ХОБЛ или с СД2.

По результатам анализа данных компьютерной томографии органов грудной полости (КТ ОГП) у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 впервые была выявлена достоверно меньшая протяженность эмфизематозных изменений в легких по сравнению с пациентами без диабета и проанализированы связи эмфизематозных изменений с цитокиновым статусом.

На основании полученных результатов автором предложен алгоритм обследования пациентов с ХОБЛ при наличии сопутствующего СД2, включающий мультиспиральную КТ ОГП и однофотонную эмиссионную КТ (ОФЭКТ) легких, который может быть реализован в практическом здравоохранении.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленной целью – установить особенности клинической картины, цитокинового статуса, КТ-характеристик, нарушений микроциркуляции легочной ткани при сочетании ХОБЛ и СД2 для совершенствования диагностики у таких пациентов.

Обоснованность и достоверность результатов диссертационного исследования убедительны, что подтверждается дизайном проведенного исследования: группы наблюдения определены корректно для полного сравнительного анализа полученных результатов.

Для решения поставленных задач грамотно подобраны современные методы лабораторного и инструментального обследования, соответствующие методы статистического анализа, что позволяет говорить о высокой степени достоверности результатов диссертационного исследования.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации основаны на результатах проведенных исследований и логически следуют из полученных результатов диссертации.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования

Результаты диссертационного исследования имеют значимое теоретическое и практическое значение и могут быть использованы в работе лечебных учреждений пульмонологического и терапевтического профиля. Полученные данные подтверждают существование разных фенотипов ХОБЛ, отражают возможность наличия разных патогенетических механизмов, в частности цитокинового статуса, лежащих в основе гетерогенности ХОБЛ.

Исследование уровней цитокинов может быть использовано для определения особенностей течения ХОБЛ и выбора тактики терапии.

КТ ОГП и ОФЭКТ легких дополняют клинико-лабораторные данные и данные функциональных исследований и способствуют более четкому выделению фенотипов ХОБЛ и выявлению структурных нарушений, оказывающих влияние на клиническое течение ХОБЛ у конкретного пациента.

Автором разработан алгоритм практических действия врача для диагностики пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 при повышении уровня IL-6 в сыворотке крови и при отсутствии выраженных эмфизематозных изменений по данным компьютерной томографии органов грудной полости, способствующий индивидуализации лечебных подходов у конкретного коморбидного пациента.

Реализация и апробация результатов исследования

Основные результаты диссертации нашли отражение в 8 печатных работах, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 2 научные статьи из списка отечественных изданий, входящих в международные базы данных. Результаты диссертационного исследования были представлены на 5 региональных и международных научно-практических конференциях и конгрессах: международная телеконференция «Современные стандарты анализа лучевых изображений и принципы построения заключения» (2021), IX Международный молодежный медицинский конгресс (2022), XXI Конгресс терапевтов и врачей общей практики Санкт-Петербурга и СЗФО РФ (2022), Конгресс терапевтов СЗФО (2023), Санкт-Петербургский междисциплинарный конгресс (2023).

Разработанные автором подходы успешно реализованы в учебной работе кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии

имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой, кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, в клинической работе НИИ Ревматологии и Аллергологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Общая характеристика структуры и содержания диссертации

Структура диссертации Павловой А.С. построена в традиционном стиле. Работа изложена на 199 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главу, посвященную полученным результатам, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы.

Работа хорошо оформлена и иллюстрирована 85 таблицами и 16 рисунками и отвечает действующим правилам ВАК. Список литературы оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ и содержит 198 источников, из которых 56 отечественной и 142 зарубежной литературы.

Во «Введении» обоснована актуальность исследования, приведены ссылки на данные мировой литературы по исследуемой проблеме, сформулированы цель и задачи исследования, решение которых автор представляет в дальнейших главах диссертации.

В литературном обзоре содержится достаточно полное отображение современных научных взглядов о патогенетических аспектах системного воспаления, функциональных нарушениях, а также рентгенологических и скинтиграфических признаках изменений в легочной ткани при ХОБЛ, СД2, а также при их сочетании. Приводится анализ показателей функции внешнего дыхания и лучевых проявлений в контексте системного воспаления и дисбаланса цитокинов. Кроме того, затронуты вопросы возможного влияния проводимой терапии на течение рассматриваемых заболеваний.

Глава «Материалы и методы» содержит методологическую схему исследования, критерии включения и исключения, общую характеристику групп пациентов. Подробно описаны методы и последовательность проведения лабораторных и инструментальных исследований. Приведены критерии оценки полученных результатов и методики их статистической обработки.

Результаты исследования изложены в третьей главе диссертации. По данным автора уровни IL-4 различались среди обследованных групп в зависимости от количества моноцитов (у больных с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2), эозинофилов (у больных с ХОБЛ) в периферической крови. С учетом полученных данных о более высоком пороговом значении IL-4 при оценке показателей функции внешнего дыхания у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 по сравнению с пациентами в группе ХОБЛ и группе СД2, выдвинуто предположение о преимущественном противовоспалительном эффекте IL-4 в обследованных группах.

Автором были выявлены связи уровня IL-6 с длительностью течения ХОБЛ среди подгруппы пациентов с дебютом СД2, возникшим после диагностированной ХОБЛ. Корреляционный анализ между уровнями цитокинов и особенностями проводимой терапией позволил выявить ряд значимых связей в отношении уровней IL-4, IL-6, IL-17.

Автор дает исчерпывающую характеристику встречающихся компьютерно-томографических признаков поражения бронхиального дерева и паренхимы легких, среди которых особое внимание уделено выявлению различий черт эмфизематозной перестройки легочной ткани среди обследованных групп. У пациентов с сопутствующим СД2 определялась меньшая протяженность эмфизематозных изменений, не встречались сливающиеся и деструктивные панлобулярные типы эмфиземы. На основании полученных результатов комплексного обследования разработан алгоритм обследования пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, который может быть использован в лечебной работе.

Все главы диссертации проиллюстрированы таблицами и рисунками, что существенно облегчает восприятие изучаемого материала. Автором уместно использованы клинические случаи для пояснения ряда заключений.

В «Обсуждении полученных результатов» проведен полный сравнительный анализ результатов собственного исследования с данными других авторов, ранее описанных в мировой литературе. Диссертант смогла тщательнейшим образом подвести итоги своей работы и сформулировать выводы, которые полностью соответствуют поставленным цели и задачам диссертации.

В заключении автор резюмирует содержание проведенной работы, намечает пути дальнейшей разработки темы исследования.

Выводы, практические рекомендации обоснованы и следуют из полученных результатов и отражают содержание работы.

Содержание диссертации в полной мере отражено в автореферате, оформленном в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад диссертанта в проведенное исследование не вызывает сомнений.

Вопросы и замечания по оформлению диссертационной работы

Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку представленной диссертации Павловой Анастасии Сергеевны, нет.

Однако есть ряд несущественных замечаний, выявленных при рецензировании диссертации и автореферата, среди которых следующие:

1. Встречаются единичные стилистические и орфографические ошибки, есть несколько технических огрехов в виде перепутанного номера таблицы (стр. 84), отсутствия описания данных, содержащихся в таблице 3.36.

2. Отсутствие выделения в отдельную подгруппу больных ХОБЛ с эозинофильным типом воспаления. Анализ такой подгруппы усилил бы содержательную и заключительную часть представленного материала.

Данные замечания не умоляют достоинства диссертационного исследования.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на возникшие в ходе рецензирования вопросы:

1. Как Вы можете объяснить низкую протяженность эмфизематозной перестройки лёгочной ткани (в 4 раза) у коморбидных больных с тяжёлой формой ХОБЛ и СД2, чем у больных только с тяжёлым ХОБЛ?

2. Почему в группе больных ХОБЛ и СД2 отсутствует влияние на уровень IL-6 лечения антибактериальными препаратами и ингаляциями аэрозоля будесонида в сравнении с больными ХОБЛ?

3. Уточните почему из всего большого списка изучаемых Вами цитокинов наибольшие характерные и патогенетически значимые изменения наблюдались в основном с IL-4 в сравниваемых группах больных ХОБЛ и СД2?

Заключение

Диссертация Павловой Анастасии Сергеевны на тему: «Клинико-лучевые характеристики течения хронической обструктивной болезни легких при сочетании с сахарным диабетом 2-го типа», выполненная под научным руководством профессора Сорокиной Лады Николаевны и доцента Лукиной Ольги Васильевны и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. - Пульмонология, 3.1.25. - Лучевая диагностика, является самостоятельным завершенным научно-квалификационным трудом и содержит решение важной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для пульмонологии и лучевой диагностики – установление взаимосвязи между цитокиновым спектром и функциональными и лучевыми проявлениями ХОБЛ у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, что способствует оптимизации лечебно-диагностических подходов у данной группы больных.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Павловой Анастасии Сергеевны соответствует требованиям пункта 9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 26.09.2022 № 1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. - Пульмонология и 3.1.25. - Лучевая диагностика.

Официальный оппонент

Профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
доктор медицинских наук (14.00.05 Внутренние болезни)
профессор

Харитонов Михаил Анатольевич

«27» ноября 2023 г.

Подлинность подписи Харитонova М.А. заверяю:
Начальник отдела организации научной работы
и подготовки научно-педагогических кадров

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия имени С.М. Кирова» МО РФ

Д.В. Овчинников

«27» ноября 2023 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, 8 (812) 292-32-55

e-mail: vmeda-na@mil.ru; <https://www.vmeda.org/>; micjul11@yandex.ru