

## УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора бюджетного высшего государственного университета Министерства здравоохранения Российской Федерации



Федерального государственного образовательного учреждения «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Д.О. Иванов

«30» июля

2018 г.

## ОТЗЫВ

**Ведущей организации на диссертационную работу Шумилова Алексея Александровича на тему: «Молекулярно-клеточные основы регуляции эндотелий зависимых механизмов у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гипертонической болезнью», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности**

**14.01.25 – пульмонология**

Болезни органов дыхания занимают первое место в структуре общей заболеваемости населения, как в мире, так и в России. С ними связано большое социальное бремя, обусловленное временной и стойкой утратой нетрудоспособности, снижением качества жизни и преждевременной смертью. Эксперты Всемирной организации здравоохранения подчеркивают, что данные о распространённости заболеваний легких существенно расходятся, и необходимо проведение репрезентативных эпидемиологических исследований для выяснения истинной распространенности и создания программ по диагностике и лечению заболеваний легких.

Проблема гиподиагностики хронической обструктивной болезни легких является актуальной и значимой как в мире, так и в России. Поскольку на ранних стадиях развития заболевания самочувствие больных относительно удовлетворительное при минимальном количестве симптомов, респираторные симптомы воспринимаются как несущественные и

продолжительности жизни, все больший удельный вес в популяции пациентов пожилой и старческой возрастных групп указывает на необходимость дальнейшего изучения особенностей развития и поиска более эффективных способов лечения хронической обструктивной болезни легких.

По данным некоторых авторов распространённость ХОБЛ в России составляет около 20%. В структуре смертности пациентов с ХОБЛ около трети случаев составляют болезни органов кровообращения. Несмотря на современные методы лечения ХОБЛ, в том числе и фазы обострения, частота летальных исходов остается высокой. Значительная роль в этом отводится коморбидным состояниям – ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, тромбоэмболии легочной артерии. Высокий риск сосудистых осложнений связан с формированием дисфункции эндотелия. Доказано, что дисфункция эндотелия формируется уже на ранних стадиях ХОБЛ, а сопутствующие коморбидные состояния усугубляют ее. Несмотря на широкий выбор базисной терапии при ХОБЛ, не один из применяемых препаратов не оказывает выраженное воздействие на эндотелий.

Диссертационная работа Шумилова А.А. затрагивает важную проблему патогенеза ХОБЛ - влияние дисфункции эндотелия на развитие и прогрессирование заболевания, взаимодействие клеток эндотелия с лейкоцитами крови, а также влияние эндотелиальной дисфункции на микроциркуляцию в легочной ткани, гемодинамику в малом круге кровообращения, вентиляционную и диффузионную функцию легких. В работе рассматривается применение дополнительно к базисной терапии персонализированного метода медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия.

Исходя из вышеизложенного, тему диссертационной работы Шумилова А.А. следует признать несомненно актуальной для клинической пульмонологии.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

В исследовании изучены и научно обоснованы теоретические положения, определяющие влияние дисфункции эндотелия на течение ХОБЛ как в фазе обострения, так и на этапе стабильного течения, что в результате делает патогенетически обоснованным применение ангиопротекторов в качестве дополнительной терапии ХОБЛ в сочетании с гипертонической болезнью. По результатам обследования пациентов представлены различные механизмы нарушения не только вентиляционной и диффузионной способности легких,

но и микроциркуляции и гемодинамики, прогрессирование системного и очагового воспаления, что, в итоге, влияет на выраженность клинических проявлений и качество жизни пациентов. Продемонстрирована зависимость выраженность симптомов в зависимости от фазы заболевания. Автором предложен метод комплексной оценки функционального состояния эндотелия, возможность прогнозирования возможных обострений и осложнений заболевания.

Сформулированные на основе полученных результатов исследования выводы и практические рекомендации позволяют оценить возможность применения ангиопротекторов в качестве терапии, направленной на улучшение функции эндотелия сосудов.

В исследовании изучено и подтверждено влияние функционального состояния эндотелия на патологические изменения, возникающие при ХОБЛ в различных органах и тканях. На основе этих данных рекомендовано применение ангиопротекторов (сулодексида) в комплексной терапии пациентов с ХОБЛ при разработке персонализированного лечения с учетом клинического фенотипа заболевания (фенотип с выраженной дисфункцией эндотелия, нарушением легочной микроциркуляции в сочетании с кардиоваскулярной патологией).

Автором показано наличие стойких, закономерных ассоциаций между показателями дисфункции эндотелия и показателями системного и очагового воспаления, диффузионной и вентиляционной функцией легких, влияние эндотелиальной дисфункции на нарушение микроциркуляции в легких и гемодинамические расстройства в малом круге кровообращения. Установленные механизмы влияния дисфункции эндотелия на течение ХОБЛ в сочетании с ГБ представляют важный вклад в разработку стратегии терапии, ориентированную на клинический фенотип пациента.

**Научно-практическая значимость результатов диссертационного исследования.** Теоретическая значимость результатов исследований заключается в том, проведенная работа позволяет расширить имеющиеся данные об особенностях эндотелий зависимых механизмов у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ в разные фазы болезни. Доказано влияние нарушения функции эндотелия на течение ХОБЛ. Выявлено положительное влияние ангиопротекторов на течение ХОБЛ в разных фазах болезни.

Практическая значимость результатов исследования подтверждается разработкой комплекса исследований для оценки тяжести течения ХОБЛ, определения прогноза возможных обострений и формирования осложнений, возможность медикаментозной коррекция дисфункции эндотелия как дополнение к базисной терапии.

### **Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Теория построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными результатами экспериментальных и клинических исследований в области изучения хронической обструктивной болезни легких. Используются современные методики сбора и обработки информации, проанализировано достаточное количество клинических наблюдений. Критерии формирования групп пациентов и дизайн всех этапов исследования соответствует поставленным целям и задачам. Результаты исследования получены с привлечением квалифицированных специалистов, на сертифицированном оборудовании. Положения диссертации, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации основываются на достаточном объеме клинического материала, глубокой теоретической разработке вопросов методологии исследования на основе принципов доказательной медицины, обработке полученных данных с использованием современных методов статистического анализа биологических и медицинских данных.

Соискатель имеет 5 опубликованных печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК рецензируемых научных изданий.

### **Оценка содержания диссертации, завершенности работы, замечания по оформлению.**

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты проведенных исследований, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 237 источников, из них 109 отечественных и 128 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 15 рисунками. Текст диссертации изложен грамотным научным языком.

Недостатки по оформлению диссертации незначительны, имеется незначительное количество стилистических неточностей, не умаляющих достоинства диссертационной работы.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации.**

Структура автореферата соответствует правилам оформления, включает общую характеристику работы, основное содержание работы, выводы, практические рекомендации, список работ, опубликованных по теме диссертации. В автореферате в полном объеме представлены обоснование основных положений и результаты диссертационного исследования.

Замечаний по автореферату нет.

### **Рекомендации по использованию результатов исследования.**

Полученные в диссертационном исследовании выводы и разработанные на основе результатов исследования практические рекомендации могут быть использованы в городских лечебно-профилактических учреждениях, оказывающих помощь взрослому населению по профилю – пульмонология.

### **Заключение**

Диссертация Шумилова А.А. на тему «Молекулярно-клеточные основы регуляции эндотелий зависимых механизмов у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гипертонической болезнью» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований предложена оптимизация патогенетической терапии хронической обструктивной патологии легких в сочетании с гипертонической болезнью в фазе обострения и стабильного течения. Проблема патогенетической терапии имеет большое социально-экономическое значение в связи с увеличением распространения и возрастанием влияния ХОБЛ на состояние здоровья населения. Диссертационная работа Шумилова А.А. соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание

ученой степени кандидата наук. Шумилов Алексей Александрович заслуживает присуждения ему искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25. – пульмонология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры педиатрии, фтизиопульмонологии и эндокринологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 27 ноября 2018г, Протокол № 5.

Отзыв дан в диссертационный совет Д 208.090.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Заведующая кафедрой педиатрии,  
фтизиопульмонологии и  
эндокринологии ФГБОУ ВО  
«Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет»  
Минздрава России  
профессор, д.м.н.

*Желенина*

Людмила Александровна Желенина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100,

Тел. (812)2950646, факс (812)2954085,

e-mail: spb@gpma.ru, <http://www.gpma.ru>

+78125429645



*Мелекиной Л. А.*  
*Василова С. А.*  
11 20 18 г.