

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**на диссертацию 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**

### **Актуальность диссертационной работы**

Диссертационная работа Шумилова А.А. посвящена одной из наиболее важной проблеме пульмонологии - хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). ХОБЛ имеет важное медицинское и социальное значение, это обусловлено, в первую очередь, непрерывно растущей заболеваемостью, и, несмотря на широкий выбор современных медикаментозных и немедикаментозных способов лечения, неуклонным прогрессированием болезни. Особое место занимает проблема коморбидности при ХОБЛ. Практически у каждого пациента есть сопутствующая патология в виде ишемической болезни сердца, гипертонической болезни (ГБ), сахарного диабета, ожирение и д.р. По данным отечественных и зарубежных авторов наиболее часто встречаемой коморбидной патологией, в 15-25% случаях, являются заболевания сердечно-сосудистой системы (ГБ и ишемическая болезнь сердца). Известно, что в патогенезе и ХОБЛ, и ГБ важная роль отводится нарушению функционального состояния эндотелия. Актуальность изучения влияния эндотелиальной дисфункции на течение ХОБЛ в сочетании с ГБ и поиски новых способов ее коррекции является несомненной.

### **Научная новизна положений исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Проведено детальное исследование и описание нарушения функции эндотелия и ее влияния на формирование и прогрессирование воспалительного

процесса на системном уровне и в легочной ткани, изменения легочной микроциркуляции и вентиляционной функции легких при различных стадиях ХОБЛ. Автором, в процессе исследования, выявлены стойкие корреляционные взаимосвязи между концентрацией маркеров дисфункции эндотелия и - выраженностью системного и очагового воспаления; - ухудшением гемодинамики в малом круге кровообращения и микроциркуляции в легочной ткани; - нарушениями вентиляционной и диффузионной функцией легких; тяжестью клинических симптомов. Изучено положительное влияние сулодексида на функциональное состояние эндотелия и течение ХОБЛ.

### **Ценность для науки и практики результатов диссертационного исследования**

Полученные автором данные позволяют оценить положительные эффекты на фоне применения сулодексида у больных ХОБЛ в сочетании с ГБ в различные фазы заболевания на основании проведения комплекса лабораторно – инструментальных и функциональных методов исследования с оценкой функционального состояния сосудистого эндотелия - эндотелин-1, р-селектин; определением концентрации молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) и ростового фактора эндотелия (VEGF-A); состояния системного (IL-8, СРБ) и очагового (нейтрофильная эластаза) воспаления; величины систолического давления в легочной артерии (СДЛА), размеров правого желудочка (КДР ПЖ), состоянием объемных (ООЛ, ОЕЛ, ФЖЕЛ) и скоростных (ОФВ1) показателей функции внешнего дыхания; изменением диффузионной способности легких (DLco); выраженностью проявлением клинических симптомов (выраженность одышки – шкала mMRC, толерантность к физической нагрузке – 6ти минутный шаговый тест, оценка качества жизни – опросник САТ).

## **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автор в качестве цели исследования определил роль нарушения функции эндотелия в прогрессировании ХОБЛ и целесообразности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия при ХОБЛ в сочетании с ГБ в различные фазы заболевания.

В основу работы положены результаты клинико-лабораторного, инструментального и функционального обследования 70 пациентов с ХОБЛ в сочетании с ГБ, относящихся к группе III по классификации GOLD 2016 (группа D, смешанный фенотип, с выраженными симптомами и частыми обострениями). Пациенты были разделены на 2 группы. Группа 1 – 31 человек, группа 2 – 39 человек. Пациенты обследовались трижды – первично - в состоянии обострения, повторно – через 14 дней терапии в стационаре и заключительно – через год динамического наблюдения. Пациенты группы 1 получали лечение на всех этапах наблюдения в соответствии с национальными рекомендациями по лечению ХОБЛ и GOLD 2016 года. Пациенты группы 2 дополнительно к базисной терапии получали сулодексид, в период обострения парентерально, в период стабильного течения – внутрь.

Исследование проводилось в период с 2014 по 2017 гг. на базе НИИ Пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова и СПбГБУЗ «Введенская городская клиническая больница».

Общее количество обследованных лиц было достаточно для получения достоверных выводов. В работе использованы стандартные общеклинические и современные методы исследования.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows V 7.0». Использовались стандартные методики, приемы для оценки результатов

медико-биологических исследований. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, что позволяет говорить о высоком методологическом уровне работы и достоверности представленных материалов.

Объем выполненного исследования позволил обосновать основные научные положения. Выводы вытекают из поставленных задач и подтверждены полученными результатами. В своей совокупности выводы и положения позволяют считать, что цель, поставленная автором в исследовании, достигнута в полном объеме. Практические рекомендации подкреплены полученными результатами. Личное участие автора на всех этапах не вызывает сомнения.

### **Реализация и апробация результатов исследования**

Основные положения диссертации изложены в 5 опубликованных научных работах, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК.

Результаты работы неоднократно докладывались автором и обсуждались на региональных, всероссийских и международных научно-практических конференциях: 23-м Национальном конгрессе Болезней органов дыхания, (Казань 2013 г.), 8-м национальном конгрессе по фармакотерапии (Санкт-Петербург 2013г.), Булатовских чтениях (Санкт-Петербург, ПСПБГМУ им.акад. И.П.Павлова, 2013, 2014, 2015, 2016 гг.), на 5-й и 6-й Городской научно-практической конференции с международным участие по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2015, 2016 гг.), Европейском респираторном конгрессе (Лондон, 2016г.).

Результат работы Шумилова А.А. внедрены и используются в научных исследованиях и практической работе отделений пульмонологии СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница» (191180, СПб, Лазаретный пер., д.4, тел. (812) 417-36-97, [www.spvbv.ru](http://www.spvbv.ru)), НИИ Пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (197022, СПб, ул.Льва Толстого, д. 6-8, тел. (812) 234-24-54, [www.spb-gmu.ru](http://www.spb-gmu.ru)).

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста. Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка принятых сокращений, списка литературы. Диссертация написана литературным языком, содержит 7 таблиц, 15 рисунков. Библиографический указатель включает 237 источников, из них 109 отечественных и 128 иностранных авторов.

Введение написано по общепринятой схеме. В нем изложена актуальность избранной темы, четко определены цель и задачи исследования.

Первая глава «Обзор литературы» соответствует исследуемой проблеме и рассматривает особенности влияния функционального состояния эндотелия на патогенетические процессы, происходящие при ХОБЛ, в том числе при наличии сопутствующих коморбидных заболеваний. Выполнена оценка современных литературных данных, касающихся вопроса медикаментозного воздействия на дисфункцию эндотелия у больных ХОБЛ.

Во второй главе, описывающей материалы и методы исследования, приведена подробная клиническая характеристика больных ХОБЛ, методов их клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

В третьей главе «Результаты проведенных исследований» проанализированы основные полученные факты, касающиеся клинической характеристики больных, показателей системного и локального воспаления, состояния дисфункции эндотелия, изменения микроциркуляции в легочной

ткани и гемодинамики в малом круге кровообращения, вентиляционной и диффузионной функций легких, первично и динамике.

Обсуждение полученных результатов представляет собой логично и последовательно изложенное заключение с обращением к данным литературы и оценкой основных, наиболее значимых результатов исследования.

Выводы и практические рекомендации, которыми завершается диссертация, возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы.

Автореферат изложен на 24 страницах, полностью соответствует содержанию диссертации. Проведенное исследование соответствует специальности 14.01.25 – пульмонология.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Шумилова Алексея Александровича «Молекулярно-клеточные основы регуляции эндотелий-зависимых механизмов у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гипертонической болезнью» представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология, выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук, доцента Титовой Ольги Николаевны, является завершенной научной квалификационной работой, в которой решена актуальная задача по определению роли нарушения функции эндотелия в прогрессировании ХОБЛ и целесообразности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия при ХОБЛ в сочетании с ГБ в различные фазы заболевания, что имеет важное значение для пульмонологии. По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов представленная диссертационная работа Шумилова Алексея Александровича 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, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25. – пульмонология.

Профессор 1-й кафедры  
(терапии усовершенствования врачей)  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская  
академия им. С.М. Кирова» МО РФ  
194044 РФ, Санкт-Петербург,  
улица Академика Лебедева, дом 6, литер Ж,  
Телефон: +7 (812) 292-32-73

Сайт: [www.vmeda.org](http://www.vmeda.org)  
Электронная почта: [vmeda-na@mail.ru](mailto:vmeda-na@mail.ru)

Главный внештатный пульмонолог  
Комитета по здравоохранению  
Ленинградской области  
доктор медицинских наук, профессор



В.А. Казанцев

Виктор Александрович Казанцев

Телефон: +7 (921) 946 – 38 – 03

Электронная почта: e-mail: [victor.kazantsev@mail.ru](mailto:victor.kazantsev@mail.ru)

« 23 » ноября 2018 г.

Подпись профессора Виктора Александровича Казанцева заверяю:

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА  
ОТДЕЛА КАДРОВ ВМЕДА  
ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ



А. ШЫМБАЕНКО



« 23 » ноября 2018 г.