

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента кандидата медицинских наук, заведующего лабораторией молекулярных и трансляционных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения**

**«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»**

**Наумова Дениса Евгеньевича на диссертационную работу**

**Бакиной Анастасии Алексеевны**

**«Функциональное состояние почек как предиктор сердечно-сосудистого риска при хронической обструктивной болезни легких»,**

**представленную к защите в объединённый совет по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук Д 999.199.02 при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология (медицинские науки)**

### **Актуальность темы диссертации**

Хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и хронической болезнью почек (ХБП) страдают большое число людей во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ станет третьей по значимости причиной смертности в мире к 2030 году. ХБП, определяемая аномалиями структуры или функции почек, существующими более 3 месяцев [L.A. Inker et al., 2014], в 2011–2014 гг. была выявлена у 14,8% взрослого населения США [R. Saran et al., 2017]. Загрязнение атмосферы, курение табака и пожилой возраст являются факторами риска развития как ХОБЛ, так и ХБП [M.K. Haroun et al., 2003; C.S. Fox et al., 2012; C.F. Vogelmeier et al., 2017; M.Y. Wu et al., 2020], при этом системное воспаление как внелегочное проявление ХОБЛ потенциально увеличивает риск коморбидной ХБП [T. Miyamoto et al., 2011]. Сочетание ХОБЛ и ХБП независимо связано с более высоким риском развития других сопутствующих заболеваний, в особенности, сердечно-сосудистых, а также и повышенной смертностью [Y.R. van Gestel et al., 2015; S.D. Navaneethan et al.,

2016]. Распространённость ХБП у больных ХОБЛ по различным данным варьирует в широких пределах от 0,3% до 43% [S. Rennard et al., 2000; J.G. Van Manen et al., 2001; R.A. Incalzi et al., 2010; B. Gjerde et al., 2012; I. Elmahallawy et al., 2015]. По данным мета-анализа ХОБЛ ассоциирована со значительным увеличением распространенности ХБП (отношение шансов (ОШ) 2,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,83 – 2,65). [S. Gaddam et al., 2016]. Однако, несмотря на распространенность и клиническую значимость этих двух заболеваний, изучению их ассоциации уделяется недостаточное внимание.

Механизмы, с помощью которых ХОБЛ потенцирует развитие ХБП, остаются до конца не ясными. Было выдвинуто несколько гипотез, объясняющих данную взаимосвязь, одна из которых указывает на ключевую роль системного воспаления в формировании поражения микрососудистого русла с развитием эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [P. Barnes et al., 2009; P. Barnes et al., 2014]. Тем не менее, данное предположение требует дополнительного изучения и проверки.

Рядом исследователей также была убедительно показана связь ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями у людей с нормальной функцией почек, которые наряду с раком лёгкого являются одной из ведущих причин смертности у больных ХОБЛ лёгкой и средней степени тяжести [Chen W. et al., 2015]. Однако, несмотря на интерес исследователей к формированию кардиоваскулярной патологии при ХОБЛ и заболеваниях почек неосвещенным остается вопрос комплексной оценки взаимосвязей в ассоциации «ХОБЛ – почки – сердечно-сосудистая система».

Исходя из выше сказанного, тема диссертационного исследования является актуальной, а поставленная цель и сформулированные задачи исследования имеют как фундаментальное, так и прикладное значение.

Выполненная научно-исследовательская работа соответствует приоритетному направлению научно-технологического развития Российской Федерации «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет

рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)», отраженному в Указе Президента РФ от 01.12.2016 № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». Цель и задачи диссертационного исследования направлены на своевременное выявление лиц с ХОБЛ, имеющих повышенный риск формирования ХБП и дальнейшего развития острых сердечно-сосудистых событий, что подразумевает возможность использования результаты работы для раннего выявления и профилактики осложненного течения заболевания и преждевременной смертности.

### **Научная новизна диссертационного исследования**

Научная новизна диссертационного исследования соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Представляет научный интерес выделенный автором фенотип «ХОБЛ и ХБП», зафиксированный у 43,8% пациентов, что сопоставимо с исследованиями в других популяциях.

Описана роль клинических особенностей ХОБЛ и ее системных эффектов в формировании ХБП. Установлено, что выраженность клинических симптомов выше у лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП», при этом данная категория пациентов имеет достоверно большее число обострений ХОБЛ в анамнезе, чем пациенты с сохранной ренальной функцией.

Обнаружено, что уровни маркёров системного воспаления (фибриноген, С-реактивный белок, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и фактор некроза опухолей- $\alpha$ ) выше у лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП», а их величины ассоциированы с показателями функции почек (альбинурия, мочевины, креатинин сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации, бета-2-микроглобулин).

Впервые проведено сравнение кислотно-основных свойств, электролитного и газового составов крови у пациентов с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» и больных ХОБЛ без ХБП.

В диссертационной работе большое внимание уделено оценке параметров сердечно-сосудистой системы у лиц с ХОБЛ. Проведенная сравнительная оценка показала, что более половины лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» имеют

повышенную артериальную ригидность, в то время как среди больных без ХБП она наблюдается не более, чем в трети случаев. Кроме этого, ХБП у больных ХОБЛ сопровождается повышенной частотой формирования гипертрофии миокарда левого желудочка. Автором впервые показано, что на протяжении 12 месяцев наблюдения у лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» острые фатальные и не фатальные сердечно-сосудистые события развиваются в 7,5 раз чаще, чем у больных ХОБЛ с сохранной функцией почек.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты научно-исследовательской работы имеют теоретическую значимость. В диссертации описаны новые фенотипические особенности ХОБЛ, изучены особенности вклада системной воспалительной реакции, нарушений газового, электролитного и кислотно-основного состояния крови в формирование ХБП при ХОБЛ. Обнаруженные закономерности позволили автору разработать математические модели прогнозирования вероятности развития ХБП у лиц с ХОБЛ на основании оценки клинико-лабораторных характеристик.

В ходе исследования выявлена тесная взаимосвязь между развитием ХБП и формированием избыточной артериальной ригидности и гипертрофии миокарда левого желудочка у больных ХОБЛ. Разработанные автором уравнения классифицирующих функций могут быть использованы для своевременного прогнозирования развития как повышенной артериальной жесткости, так и гипертрофии миокарда левого желудочка.

Полученные автором данные позволяют рекомендовать проведение дополнительных исследований функции почек у больных ХОБЛ с целью выявления контингента, имеющего высокий риск развития ХБП и ремоделирования миокарда, что создаёт возможность в более ранние сроки начать превентивные меры, препятствующие развитию и дальнейшему прогрессированию ХБП и сердечно-сосудистой патологии.

Полученные автором данные позволяют специалистам практического звена здравоохранения рассматривать лиц с фенотипом «ХОБЛ и ХБП» как контингент, имеющий повышенный риск развития острых сердечно-сосудистых событий.

Результаты исследования были внедрены в учебный процесс на кафедре факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России и в работу специалистов ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ».

**Достоверность полученных результатов. Оценка содержания диссертации, её завершённости, замечания по оформлению работы**

Достоверность диссертационного исследования подтверждается грамотно выстроенным дизайном, репрезентативностью и достаточным объемом выборки больных с ХОБЛ и группы условно здоровых лиц, наличием четко обозначенных критериев включения и исключения. Методы обследования пациентов адекватны поставленной цели и задачам исследования, реализация их проведена с применением современного оборудования. Статистическая обработка материала и оформление диссертации выполнено на основании использования лицензионных компьютерных прикладных программ. Результаты исследования и сделанные выводы не противоречат результатам исследований, представленных в современной литературе.

Работа Бакиной А.А. написана по традиционной схеме, включает введение, где отражена актуальность проведенного исследования с целью и задачами, положениями, выносимыми на защиту, основную часть, заключение с выводами и практическими рекомендациями, список литературы. Диссертация содержит 25 таблиц, 15 - графиков и рисунков. Список литературы включает достаточное количество современных публикаций (226 источников, из них – 75 отечественных и 151 – зарубежный).

Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязью выводов и поставленных задач.

По материалам диссертации опубликованы 24 научные работы (7 из них – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации), в полной мере отражающие основное содержание работы и

положения, выносимые на защиту. Получена приоритетная справка на 1 патент. Основные результаты проведённого исследования были представлены на научных мероприятиях различного уровня.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Представляется целесообразным внедрение результатов диссертационного исследования Бакиной А.А. в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений и отделений пульмонологического, кардиологического, нефрологического, общетерапевтического профиля, в которых выполняется ведение лиц, страдающих ХОБЛ. Специалистам практического звена здравоохранения следует учитывать наличие тесных пульморенокардиальных взаимоотношений, выявленных в исследовании, при формировании плана лечебно-диагностических мероприятий.

Полученные новые данные о наличии и особенностях фенотипа «ХОБЛ и ХБП», вкладе почечной дисфункции в развитие нарушений в сердечно-сосудистой системы при ХОБЛ могут быть включены в образовательные программы высших учебных заведений медицинского профиля.

Учитывая оригинальность и значимость, полученные результаты могут быть востребованы в исследовательской работе коллективов научно-образовательных учреждений, занимающихся проблемой ХОБЛ (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и другие).

Принципиальных замечаний по работе не имею. Вместе с теми в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы:

- 1) В описании методов исследования в качестве критерия положительной пробы с бронхолитиком указан один критерий – прирост  $ОФВ_1 \geq 12\%$ , при этом упоминания об абсолютных значениях прироста  $ОФВ_1$  в миллилитрах отсутствуют. Каким образом вы исключали больных с оверлап-синдромом бронхиальная астма-ХОБЛ, поскольку известно, что одним из критериев данного синдрома является прирост абсолютной величины  $ОФВ_1 \geq 400$  мл?
- 2) Вы указываете, что выполняли анализ клеточного состава мокроты и бронхоальвеолярного лаважа, однако в работе не представлены полученные результаты по данному разделу работы. Проводилась ли сравнительная характеристика выраженности воспаления по данным цитологического анализа мокроты или лаважа в исследуемых группах?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Бакиной Анастасии Алексеевны «Функциональное состояние почек как предиктор сердечно-сосудистого риска при хронической обструктивной болезни легких», является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи изучения особенностей формирования почечной дисфункции как предиктора сердечно-сосудистого риска при ХОБЛ и формирования пульморенокардиального континуума, что имеет значение для развития медицинской науки. Диссертация соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённым Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г. Таким образом, Бакина А.А. заслуживает присуждения искомой ученой

степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 –  
пульмонология.

**Официальный оппонент**

К.м.н., заведующий лабораторией  
молекулярных и трансляционных  
исследований ДНЦ ФПД

 Денис Евгеньевич Наумов

« 09 » 09 2021 г.

Адрес: 675000, Российская Федерация, Амурская область, г. Благовещенск, ул.  
Калинина, 22. Тел.: +7 914-561-69-52. E-mail.: [denn1985@bk.ru](mailto:denn1985@bk.ru)

Подпись Д.Е. Наумова заверяю

начальник отдела кадров





Е.А. Кожухова

« 09 » 04 2021 г.

