

## **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**

**Кулик Екатерины Геннадьевны**

**«Влияние противовоспалительной терапии на долгосрочный прогноз и течение хронической обструктивной болезни легких разного риска», 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 учёной степени кандидата медицинских наук по специальности (14.01.25 – пульмонология (медицинские науки))**

### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационное исследование Кулик Е.Г. посвящено исключительно важной и сложной в теоретическом и практическом отношении теме - лечению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). На сегодняшний день, в Российской Федерации ХОБЛ страдает более 20% населения (А.Г. Чучалин, 2015), а во всем мире - более 80 млн. людей (A.S. Buist, 2007). Ежегодная смертность при этом составляет около 3 млн. человек в год (GOLD, 2017).

Ввиду многообразия клинических фенотипов ХОБЛ и наличия высокого риска развития системных эффектов заболевания, наиболее актуальным является персонафицированный подход к пациентам с разработкой индивидуальной схемы лечения. Учитывая, что в основе ХОБЛ лежит персистирующее воспаление, эффективность лечебных мероприятий во многом зависит от назначения адекватной противовоспалительной терапии, что позволяет значительно улучшить прогноз заболевания. Имеются клинические данные, демонстрирующие положительную динамику клинико-функциональных параметров у пациентов с

ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения при назначении селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4). Между тем, в настоящее время практически нет данных о применении рофлумапта у больных ХОБЛ низкого риска обострений. Кроме того, практически не изучены его потенциальные возможности влияния на системные эффекты ХОБЛ, в том числе кардиоваскулярные осложнения. Исходя из выше сказанного, выбранная тема диссертационного исследования является чрезвычайно актуальной, а поставленная цель и сформулированные задачи исследования имеют большое значение для практического здравоохранения.

Выполненная научно-исследовательская работа соответствует приоритетному направлению Стратегии 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)», поскольку ориентирована на поиск биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность и дифференцированно назначать противовоспалительную терапию препаратом рофлумапт у больных ХОБЛ, в зависимости от таких индивидуальных характеристик, как частота обострений заболевания, выраженность клинических симптомов и концентрации провоспалительных медиаторов в плазме крови.

### **Научная новизна основных выводов и результатов**

Научная новизна диссертационной работы Кулик Е.Г. несомненна и представляет большой научный интерес. В данном исследовании впервые изучено влияние рофлумапта в составе комплексной терапии ХОБЛ на показатели системного воспаления в зависимости от категории риска обострений и длительности лечения, в сравнении с базисным объемом терапии. Новыми являются данные об изменениях параметров артериальной ригидности (АР) и показателей биомаркеров эндотелиальной сосудистой дисфункции (ЭД) у больных ХОБЛ категории высокого и низкого риска при применении

комбинированной терапии с включением ингибитора ФДЭ-4 в течение 12 месяцев. Наряду с этим, автором проведен глубокий сравнительный анализ групп, различных по объему получаемой терапии и установлено преимущество терапии, с долгосрочным включением рофлумиласта.

В диссертационной работе особое внимание уделено изменениям клинко-функциональных параметров на фоне разных фармакологических схем у пациентов ХОБЛ. Проведен анализ динамики параметров функции внешнего дыхания (ФВД) на фоне долгосрочной противовоспалительной терапии у пациентов категории как низкого, так и высокого риска обострений. Установлено, что долгосрочное включение рофлумиласта в схему лечения пациентов ХОБЛ с низким риском приводит к повышению объема форсированного выдоха за 1 секунду в 48,9% случаев, у больных ХОБЛ с высоким риском увеличение показателя отмечено в 26,1% случаев.

Автором впервые установлено положительное влияние рофлумиласта в составе комбинированной терапии в течение 12 месяцев у больных ХОБЛ низкого и высокого риска на риск развития обострений и шансы отсутствия обострений, а также риск развития эпизодов ишемии миокарда у пациентов с ХОБЛ высокого риска. Кроме того, впервые показана возможность прогнозирования положительного эффекта длительного лечения ингибитором ФДЭ-4 для больных ХОБЛ.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты диссертационного исследования расширяют знания о системном воспалении, ЭД и взаимосвязи этих процессов при ХОБЛ, а также о возможностях медикаментозной коррекции клинко-функциональных нарушений у категории пациентов с низким и высоким риском обострений.

В ходе диссертационного исследования доказано положительное воздействие ингибитора ФДЭ-4 на показатели системного воспаления, ЭД, респираторные проявления заболевания и ФВД, качество жизни пациентов (по тесту САТ) и долгосрочный прогноз при ХОБЛ низкого риска, так и высокого риска. При этом

показана целесообразность включения рофлумиласта в схему терапии пациентам ХОБЛ с низким риском в течение 1 месяца и более, при ХОБЛ высокого риска - в течение 6 месяцев и более.

По результатам диссертационного исследования выявлены факторы, определяющие клиническую эффективность рофлумиласта при ХОБЛ, на основании которых автор предлагает математические модели прогнозирования эффективности лечения рофлумиластом в зависимости от фенотипа ХОБЛ.

Полученные Кулик Е.Г. данные позволяют рекомендовать проведение противовоспалительной терапии рофлумиластом у больных ХОБЛ категории высокого и низкого риска. Учитывая результаты исследования, показывающие, что рофлумиласт в составе комплексной терапии приводит к значимому снижению уровня показателей системного воспаления, ЭД, АР, а также улучшению показателей ФВД и регрессии респираторных проявлений можно ожидать улучшение долгосрочного прогноза у больных ХОБЛ. Обнаруженное положительное влияние современной противовоспалительной терапии на риск появления эпизодов ишемии миокарда у больных ХОБЛ высокого риска, указывает на необходимость применения рофлумиласта в клинической практике у больных с высоким кардиоваскулярным риском. Полученные новые сведения о возможных эффектах при применении рофлумиласта является основанием для более глубокого понимания патогенетической взаимосвязи между процессом системного воспаления и возникающими внелегочными эффектами ХОБЛ.

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

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается грамотным построением дизайна, достаточным объемом проанализированного клинического материала с применением современных методов обследования пациентов на сертифицированном оборудовании. Статистическая обработка данных проведена методами вариационной статистики с помощью лицензионных компьютерных прикладных программ.

Диссертация Кулик Е.Г. построена на сравнительном анализе групп больных, подвергавшихся традиционному лечению ХОБЛ и терапии с включением ингибитора ФДЭ-4. Представленный анализ проведен на достаточном объеме материала (114 больных и 20 здоровых лиц) в соответствии с дизайном исследования, что позволяет считать полученные результаты диссертационной работы вполне обоснованными.

Работа Кулик Е.Г. написана по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических групп и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, заключения, списка сокращений, списка литературы. Диссертация изложена на 139 страницах грамотным литературным языком, хорошо оформлена и иллюстрирована, содержит 23 таблицы и 20 рисунков, соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязью выводов и поставленных задач. Список литературы содержит достаточное количество современных публикаций.

По материалам диссертации опубликовано 31 печатная работа, которые отражают основное содержание работы и положения, выносимые на защиту. Полученные результаты неоднократно представлялись на научных мероприятиях различного уровня. Получен 1 патент на изобретение РФ.

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

Результаты диссертационной работы целесообразно внедрить, прежде всего, в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений и отделений пульмонологического и терапевтического профиля для персонализированного назначения противовоспалительной терапии рофлумиластом при ХОБЛ.

Полученные новые данные о патогенетических особенностях фенотипов ХОБЛ в аспектах системного воспаления и эндотелиальной дисфункции могут быть включены в образовательные программы высших учебных заведений медицинского профиля.

Учитывая оригинальность и значимость, полученные результаты могут быть востребованы в исследовательской работе коллективов ведущих научно-образовательных учреждений, занимающихся проблемой хронической обструктивной патологии легких (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) Отслеживалась ли приверженность к лечению, режим и правильная техника использования ингаляционных препаратов и рофлумиласта у больных, включенных в исследование, на протяжении всего курса терапии?
- 2) Каким образом отслеживались обострения ХОБЛ, возникшие у пациентов на фоне проводимой терапии в период между контрольными точками наблюдения? Проводился ли сравнительный анализ случаев с обострениями в аспектах дальнейшей динамики концентрации медиаторов системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и показателей функции легких?
- 3) Чем может быть обусловлена неэффективность терапии, в том числе, с применением рофлумиласта, у части больных ХОБЛ?

## Заключение

Таким образом, диссертация Кулик Екатерины Геннадьевны «Влияние противовоспалительной терапии на долгосрочный прогноз и течение хронической обструктивной болезни легких разного риска», является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи оценки влияния противовоспалительной терапии ингибитором ФДЭ-4 на показатели системного воспаления, артериальной ригидности, функции внешнего дыхания и долгосрочный прогноз при ХОБЛ высокого и низкого риска, имеющей значение для развития пульмонологии, что соответствует требованиям к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, установленным п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённым Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 с внесенными изменениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации от 28 августа 2017 г. № 1024, а сам соискатель заслуживает присвоения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 - пульмонология (медицинские науки).

### Официальный оппонент

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

 Наумов Денис Евгеньевич

«10» июня 2019 г.

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, д. 22

Тел: +7 914 561-69-52

Эл.почта: denn1985@bk.ru

Подпись к.м.н Наумова Дениса Евгеньевича

ЗАВЕРЯЮ

начальник отдела кадров

«10»

 Кожухова Елена Анатольевна

