

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Кароли Нины Анатольевны на диссертационную работу Котлярова Станислава Николаевича «Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические особенности течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.18 Внутренние болезни, 3.1.15 Сердечно-сосудистая хирургия

Актуальность темы диссертационной работы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является широко распространенным, социально значимым заболеванием, которое вносит существенный вклад в структуру госпитализаций и смертности населения во многих странах мира. Болезнь редко протекает изолированно, а часто сочетается с другой патологией, среди которых важное место занимают сердечно-сосудистые заболевания, что серьезным образом влияет на качество жизни пациентов и прогноз. Сочетание ХОБЛ и атеросклероза артерий нижних конечностей (ААНК) представляет собой серьезную медицинскую проблему, которая нередко недооценивается в реальной клинической практике, но которая требует внимания со стороны различных специалистов. Действительно, ААНК часто встречается у пациентов с ХОБЛ, но в силу различных причин, таких как несвоевременная обращаемость пациентов за медицинской помощью или недостаточная нацеленность врачей первичного звена здравоохранения на раннее выявление этой коморбидной патологии, пациенты длительное время могут не иметь верифицированного диагноза и качественного лечения. Важно отметить, что сосуществование ХОБЛ и ААНК может взаимно влиять на характер их течения и прогноз. В этой связи идентификация и подтверждение диагностической значимости предикторов коморбидного течения ХОБЛ является важной и актуальной клинической задачей.

Курение и связанное с ним системное воспаление являются общими факторами, приводящими к развитию и прогрессированию как ХОБЛ, так и ААНК. Лучшее понимание значимости этих общих факторов, лежит в основе многих

профилактических стратегий, а идентификация и анализ иммунных механизмов, связывающих ХОБЛ и атеросклероз, представляет большой исследовательский и клинический интерес и потенциально может быть полезным для повышения качества диагностики и лечения этих пациентов. Однако многие из деталей этих связей и роль отдельных биомаркеров все еще не известны клиницистам, что подтверждает актуальность темы диссертационного исследования. Диссертационное исследование Котлярова С.Н. направлено на изучение клинико-функциональных и молекулярно-иммунологических характеристик ХОБЛ в сочетании с ААНК для прогнозирования течения, оптимизации диагностики и лечения пациентов с данной коморбидной патологией, что является актуальной медицинской задачей, решение которой позволит повысить эффективность диагностики и лечения этих заболеваний.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертации связана с полученными новыми клиническими данными, характеризующими особенности естественного, в том числе коморбидного по ААНК течения ХОБЛ. Были получены новые данные о факторах риска, таких как раннее начало курения, большой стаж курения, а также данные о значимости хронических симптомов в долгосрочном наблюдении. Длительный период наблюдения позволил более точно определить вклад различных факторов в характер течения заболевания и прогноз выживаемости. Новизна полученных данных также связана с использованием современных методов анализа и обработки данных, которые позволили расширить понимание роли общих сигнальных путей, связанных с врожденной иммунной системой и липидным обменом в коморбидных связях ХОБЛ и атеросклероза. Полученные новые данные показали значимость локального и системного воспаления, определяемого по уровням биомаркеров (интерлейкин 1β и фактор некроза опухоли (TNF)) в сыворотке крови и в конденсате выдыхаемого воздуха для оценки коморбидного течения ХОБЛ. В целом, полученные в диссертации новые сведения могут расширить существующее понимание коморбидных связей ХОБЛ и ААНК.

Таким образом, новизна полученных в диссертационном исследовании данных не вызывает сомнений, так как позволяет глубже понять клинические и

молекулярно-иммунологические связи между ХОБЛ и ААНК, что будет полезно для улучшения прогнозирования течения и оптимизации диагностики и лечения пациентов с данной коморбидной патологией.

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

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций обусловлена достаточной выборкой пациентов, логичным и обоснованным дизайном исследования. Для реализации поставленной цели автором использовались современные методы исследования, включая получение и анализ клинических данных, таких как конденсат выдыхаемого воздуха, экспериментальное исследование в лаборатории клеточных технологий и методы биоинформационного анализа данных. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам и логично вытекают из полученных автором результатов.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Проведенная в диссертационном исследовании комплексная оценка клинико-функциональных, иммунологических и молекулярно-генетических характеристик течения ХОБЛ в сочетании с ААНК, позволила установить сложную взаимосвязь между этими заболеваниями, требующую совершенствования междисциплинарного взаимодействия специалистов для повышения качества оказания медицинской помощи этим пациентам. Полученные в диссертационном исследовании данные могут быть полезны для специалистов практического здравоохранения при оценке течения ХОБЛ и выявлении пациентов из групп риска по развитию ААНК. Данные по предикторам выживаемости ХОБЛ представляют практический клинический интерес, так как позволяют оценивать течение заболевания с целью оптимизации тактики ведения и профилактики осложнений. Кроме того, новые данные о предикторах ААНК у пациентов с ХОБЛ могут быть полезны для врачей первичного здравоохранения для повышения качества скрининга больных. Результаты исследования расширили понимание роли курения в развитии и прогрессировании ХОБЛ и ААНК, что может быть использовано при разработке антисмокинг-программ. Новые данные о недостаточной медицинской

грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья представляют практический интерес, так как могут быть полезными для оптимизации программ обучения пациентов в школах здоровья.

Содержание работы, ее завершенность и оформление работы

Диссертация изложена на 318 страницах и построена по традиционной схеме и включает главу с обзором литературы, главу материалы и методы, четыре главы с результатами исследований, а также заключение, выводы и практические рекомендации. В литературном обзоре диссертации обсуждается актуальность проблемы ХОБЛ и ААНК. Анализ литературы по данному вопросу, изложенный в первой главе, подробный, основан на анализе большого количества отечественных и зарубежных источников. Литературный обзор подтверждает сведения о том, что ХОБЛ и ААНК являются важными проблемами современной медицины, ключи к решению которых в настоящее время являются предметом исследований. В литературном обзоре представлен глубокий анализ механизмов развития и прогрессирования ХОБЛ и атеросклероза, включая их патофизиологические и клинические аспекты. Рассмотрены подходы к современным методам оценки естественного течения ХОБЛ, приведены данные о возможности исследования биомаркеров воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха. Кроме того, в литературном обзоре обсуждается грамотность пациентов с хроническими заболеваниями, такими как ХОБЛ и ААНК в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья, которые позволили акцентировать внимание на значимости роли пациента в контроле над течением заболеваний. Список литературы включает современные отечественные и преимущественно зарубежные источники, полно охватывающие рассматриваемую тему.

Во второй главе представлены описание дизайна и методов исследования и клиническая характеристика пациентов. Эта глава включает описание как традиционных, так и современных методов исследования, таких как получение конденсата выдыхаемого воздуха. В диссертации использовались современные методы исследования, включая методы биоинформационного анализа данных, которые позволили получить обоснованные выводы о роли иммунных связей в патогенезе ХОБЛ и атеросклероза. Объем и современность используемых методов

исследования позволили обеспечить высокий научно-методический уровень диссертации. Дизайн исследования хорошо детализирован, а описание методов исследования позволяет обеспечить воспроизводимость данных.

Результаты диссертационного исследования представлены в четырех главах. В третьей главе представлен подробный анализ особенностей естественного течения ХОБЛ: проведена оценка значимости факторов риска, таких как курение, роли хронических респираторных симптомов, включая одышку и клинико-функциональных характеристик ХОБЛ в сочетании с ААНК. Данные, полученные на этом этапе исследования, хорошо иллюстрированы современными типами графиков и систематизированы в виде таблиц. Третья глава имеет несколько разделов, которые логически обособлены и обоснованы. Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана-Мейера, а также регрессии Кокса, с обоснованием применимости метода с использованием математических расчетов.

В четвертой главе автором проведен анализ экспрессии генов в наборах данных при ХОБЛ и атеросклерозе, полученных из базы данных GEO с использованием современных методов биоинформационного анализа. Автором были применены современные средства для обработки данных, включая идентификацию дифференциально экспрессируемых генов и наиболее значимых генов и их функциональную аннотацию. Данные, представленные в четвертой главе, визуализированы различными типами современных графиков, что повышает качество данных.

В пятой главе диссертантом проведено экспериментальное исследование влияния экстракта сигаретного дыма на провоспалительные и липидтранспортные пути в моноцитах периферической крови. Для этого этапа исследования были выделены классические моноциты как у здоровых лиц, так и у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ААНК. Получение моноцитов осуществлялось с использованием современного метода иммуномагнитной сепарации, который позволил получить более точные данные, что повышает качество исследования. В этой главе были получены новые данные, свидетельствующие о том, что сигаретный дым может участвовать в воспалении, что имеет значение для развития ХОБЛ и атеросклероза.

В шестой главе проведена оценка клинико-функциональных характеристик

ХОБЛ в сочетании с ААНК. Для получения данных в этой главе также применялись современные методы исследования, включая метод получения конденсата выдыхаемого воздуха. Полученные в шестой главе результаты дополнили полученные в предыдущих главах данные о роли частых обострений ХОБЛ, локального и системного воспаления в течении ХОБЛ в сочетании с ААНК. Кроме того, в шестой главе был проведен анализ грамотности пациентов в вопросах респираторного и сердечно-сосудистого здоровья, а также оценены навыки пациентов по самоконтролю над течением заболевания, которые позволили установить недостаточное понимание пациентами основных вопросов, касающихся диагностики и лечения ХОБЛ. Было установлено, что значительная часть пациентов неправильно использует карманный ингалятор, что снижает эффективность лечения.

В заключении обсуждены полученные данные и их связи с предыдущими исследованиями, что позволило оценить клиническую значимость полученных результатов. Выводы, сформулированные по результатам исследования, соответствуют цели и задачам, содержательны и информативны. Выводы основаны на полученных собственных данных, научно обоснованы и представляют практический клинический интерес.

Полнота отражения результатов диссертационной работы в научных изданиях

По материалам исследования опубликовано 45 научных работ, полно отражающих основное содержание диссертации, в том числе 30 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и 24 в журналах, индексируемых международными базами Scopus и Web of Science, а также глава в монографии и патент на изобретение. Положения диссертационного исследования были представлены и обсуждены на международных и всероссийских научно-практических конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Котлярова С.Н. на тему «Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические особенности течения хронической

обструктивной болезни легких в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей» в полной мере отражает результаты и выводы диссертационного исследования и соответствует основным стандартам и требованиям ВАК при Минобрнауки России. Основные положения в автореферате иллюстрированы информативными рисунками и систематизированы в виде таблиц, что повышает наглядность информации. Тест автореферата написан хорошим литературным научным языком, легко читается.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний нет. В работе имеются некоторые стилистические ошибки и продублированные в тексте и таблицах данные, которые в целом не влияют на ее общую положительную оценку.

Однако, в порядке дискуссии, хотелось бы задать несколько вопросов.

1. В своей работе Вы используете термин «физическая слабость», определяя его как «физическое состояние пациента, которое приводило к его постоянному ограничению кроватным, прикроватным, комнатным и квартирным пространством». Почему Вы выбрали именно этот термин и насколько эта характеристика является общепринятой?

2. В критериях исключения последний критерий звучит как «наличие заболеваний, исключающих возможность долгосрочного наблюдения» Не могли бы Вы его пояснить?

3. Не могли бы Вы представить более подробные характеристики обследованных Вами пациентов с точки зрения наличия у них сердечно-сосудистых заболеваний: артериальная гипертония, инфаркт миокарда, инсульт, недостаточность кровообращения? И как Вы можете объяснить, что наличие этих состояний не оказало влияние на выживаемость пациентов с ХОБЛ?

4. Анализировали ли Вы терапию, которую получали пациенты и ее вклад в выживаемость пациентов с ХОБЛ разных групп?

Заключение

Диссертация Котлярова С.Н. «Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические особенности течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с атеросклерозом артерий нижних конечностей» является законченной

