

## О Т З Ы В

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Ненашевой Натальи Михайловны на диссертационную работу  
Шуганова Александра Евгеньевича  
«Клинико-иммунологические корреляции у больных с хронической  
обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой» на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.04 - внутренние болезни**

### **Актуальность темы диссертации**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - является глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. В некоторых странах мира распространенность ХОБЛ достигает более 20%. В недавно опубликованном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России (в рамках программы GARD), и включавшем 7164 человека (средний возраст 43.4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21.8%, а среди лиц общей популяции – 15.3%. Распространенность ХОБЛ II стадии, по данным глобального исследования BOLD, среди лиц старше 40 лет составила  $10,1 \pm 4,8\%$ ; в том числе для мужчин –  $11,8 \pm 7,9\%$  и для женщин –  $8,5 \pm 5,8\%$ . По данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2.8 млн человек, что составляет 4.8% всех причин смерти. Основной причиной смерти пациентов ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания вследствие неуклонного прогресса местного и системного воспаления и потери функции легких. Бронхиальная астма (БА) также является одним из самых распространенных хронических заболеваний человека. По результатам последних исследований, БА страдают в мире 350 млн человек. Астма характеризуется большой гетерогенностью клинических форм, вариабельностью течения и персистенцией на протяжении жизни. Гетерогенность БА состоит в разной выраженности бронхиальной обструкции, тяжести течения и частоте обострений, разным ответе на бронходилататоры и препараты для длительного контроля. Современный менеджмент БА требует глубокого анализа факторов, ответственных за прогрессирование заболевания и

развитие обострений, а также разработку целевой терапии БА с учетом клинических и биологических фенотипов болезни. В основе БА лежит персистирующее воспаление дыхательных путей, контроль над которым является целью терапии БА в настоящее время.

Таким образом, в основе и ХОБЛ и БА лежит воспаление, в формировании и поддержании которого участвуют клетки и медиаторы адаптивного иммунного ответа. Изучение нарушений иммунных реакций, ответственных за формирование и прогрессирование воспаления при бронхообструктивных заболеваний является, безусловно актуальной темой. Косвенно оценить нарушения реакций адаптивного иммунитета возможно с помощью исследования экспрессии лимфоцитами периферической крови активационных маркеров и мембранных иммуноглобулинов, что и явилось основной целью диссертационной работы Шуганова А.Е.

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

Цель, задачи и положения, выносимые на защиту, сформулированы достаточно четко и логично. Полученные результаты основаны на достаточном количестве наблюдений: проведено обследование 100 пациентов (50 - с ХОБЛ и 50 – с БА). Работа выполнена на современном методическом уровне, среди которых наиболее современными и перспективным является метод определения поверхностных антигенов лимфоцитов с помощью моноклональных антител. Метод обладает такими неоспоримыми преимуществами, как быстрота постановки эксперимента и относительная методическая простота, кроме того, он позволяет интерпретировать результат взаимодействия большого количества разнообразных клеточных субпопуляций, что нередко бывает затруднительным при использовании других методик.

Проведено изучение поверхностных маркеров лимфоцитов, циркулирующих в крови, у трех основных популяций лимфоцитов: Т- и В-лимфоцитов, НК –клеток и их субпопуляции в фазу обострения и стабильного течения у больных ХОБЛ и БА.

Для обработки полученных результатов использованы обычные методы статистической обработки: с помощью критерия  $t$  Стьюдента, при малой выборке с ненормальным распределением, а также при сравнении попарно связанных вариантов - с применением непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Выводы содержат ответы на поставленные задачи, их достоверность не вызывает сомнений.

Внимательное прочтение обзора литературы позволяет судить о достаточной компетенции автора относительно изучаемой проблемы, в частности, в отношении воспаления и иммунной реактивности организма. Рассмотрены вопросы, связанные с особенностями формирования персистирующего воспаления при ХОБЛ и БА. Приведены данные литературы о роли клеток лимфоцитарной системы в инициации и развитии заболеваний. Вместе с тем, автор в обзоре приводит несколько устаревшие классификации степени тяжести заболеваний (БА и ХОБЛ), которые использует в дальнейшем в своей работе, что не критично для цели и задач исследования, но может вызвать вопросы. В главе «Методы исследования» автор подробно представил характеристику используемых лабораторных методов исследования. Использование этих методик, позволило впервые провести репрезентативный количественный анализ поверхностных маркеров лимфоцитов, включающий изучение активационных маркеров и маркеров апоптоза лимфоцитов у больных с ХОБЛ и БА и решить поставленные в диссертации задачи.

К сожалению, клиническая часть, посвященная характеристике пациентов с ХОБЛ и БА представлена скромно. Отсутствует характеристика больных в фазу обострения и стабильного течения. Автором не приведены критерии обострения, равно как и «ремиссии». Последний термин вообще вызывает вопросы, думается, что автор имел ввиду «стабильное течение» болезни (ХОБЛ и БА).

Результаты собственных исследований включают сравнительный анализ иммунологических показателей (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25,

CD54, CD56, CD71, CD72, HLA-DR, CD95, мембранные иммуноглобулины mIgM и mIgG) с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции. На основе количественного анализа поверхностных маркеров лимфоцитов были выявлены особенности формирования и поддержания хронического воспаления при ХОБЛ и БА.

Автором показано, что независимо от стадии заболевания у больных ХОБЛ отмечено достоверное увеличение содержания в крови цитотоксических лимфоцитов, NK – клеток и клеток адгезии. Доказано, что у больных ХОБЛ активационный процесс в лимфоцитах сопровождается менее высокой готовностью лимфоцитов периферической крови к развитию апоптоза, независимо от фазы заболевания, что может способствовать персистенции воспаления.

#### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Научная новизна данной работы заключается в выявленных нарушениях апоптоза лимфоцитов периферической крови, участвующих в развитии воспаления у больных ХОБЛ. Полученные данные позволили автору разработать алгоритм, позволяющий дифференцировать ХОБЛ и БА с учетом исследованных иммунологических параметров. Уточнена роль «оксидантного стресса» (в частности супероксиддисмутазы) у больных ХОБЛ на ранних стадиях болезни и подтверждена роль курения в инициировании ухудшения состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ). Показано, что на ранних стадиях заболевания у больных ХОБЛ отмечены достоверное ухудшение определяемых иммунологических показателей и они не коррелируются с тяжестью изменений показателей ПОЛ. Поэтому не исключено, что «оксидантный стресс» является ведущим механизмом повреждения легких при ХОБЛ на ранних стадиях болезни на фоне определяемых системных иммунологических изменений. Что возможно поможет расширить показания для включения в терапию ХОБЛ антиоксидантов – муколитиков (в частности карбоцистеина) уже на ранней стадии заболевания.

Данные диссертационного исследования имеют важное научно-практическое значение для медицины и могут быть использованы в клинической практике.

Диссертация оформлена в соответствии с действующими требованиями ВАК РФ. Основные положения доложены на международных, федеральных и региональных научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 12 работ, из которых 9 в рецензируемых научных изданиях, в которых отражено основное содержание диссертационной работы.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации**

Диссертация Шуганова А.Е. выполнена ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского». Работа построена по традиционному плану и состоит из: введения, обзора литературы, описания методов исследования и характеристики больных, главы с данными собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 131 отечественных и 181 зарубежных источников. В диссертации 10 таблиц и 17 рисунков, подробно иллюстрирующих полученные данные.

Автор обосновывает актуальность темы исследования, формулирует цель и задачи исследования, аргументирует научную новизну и практическую значимость работы. Обзор литературы соответствует теме диссертации. В нем автор описывает основные аспекты и проблемы, связанные с выбранной тематикой, что демонстрирует знание диссертантом современной отечественной и зарубежной научной литературы по изучаемой проблеме.

Подробно представлены использованные в работе методы исследования, материалы, оборудование, методики лабораторных исследований, а также методы анализа, включающие статистическую обработку полученных количественных данных. Полученные результаты представлены наглядно в виде таблиц и графиков. В заключение приводится анализ собственных данных

диссертанта и сопоставление их с имеющимися в настоящее время данными, опубликованными в отечественной и мировой научной литературе.

Выводы соответствуют задачам исследования, обоснованы, четко сформулированы и отражают содержание работы.

При прочтении диссертации возникает ряд замечаний (помимо уже указанных выше), которые вместе с тем не снижают достоинство исследования:

1. В представленной работе скудно представлена клиническая характеристика больных, в том числе в зависимости от фазы заболевания.
2. Отсутствуют критерии, определяющие обострение заболевания (ХОБЛ и БА), а также применяемая терапия.
3. Автором не затрагиваются вопросы терапии, вполне вероятно могущие повлиять и на исследованные иммунологические показатели периферической крови.
4. В опубликованных автором статьях есть исследования о положительном действии карбоцистеина на клиническое течение ХОБЛ при длительном (до года) его приеме больными на ранних стадиях заболевания, однако, к сожалению, эти результаты отсутствуют в диссертации.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Основные положения диссертации были изложены на Международной научно-практической конференции (Польша 2014 г.), 23-ем Международном конгрессе (Валенсия, Испания 2014 г).

#### **Заключение**

Диссертация Шуганова Александра Евгеньевича на тему: «Клинико-иммунологические корреляции у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой осуществлено решение актуальной научной задачи – определены дополнительные дифференциально-диагностические критерии между ХОБЛ и

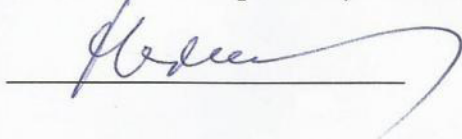
дополнительные дифференциально диагностические критерии между ХОБЛ и БА с учетом поверхностных маркеров лимфоцитов периферической крови при этих заболеваниях, что имеет существенное значение для внутренних болезней. Диссертация Шуганова А.Е. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 с изменениями от 2 августа 2016 г.), а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

**Официальный оппонент:**

Ненашева Наталья Михайловна  
доктор медицинских наук (14.03.09),  
профессор, профессор кафедры клинической  
аллергологии ФГБОУ ДПО  
«Российская Медицинская Академия  
Непрерывного Профессионального Образования»  
Минздрава России

123995 г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1  
+7 (499) 252-21-04; email: rmaro@rmaro.ru

Согласна на обработку моих персональных данных



Подпись профессора Ненашевой Н.М. заверяю:  
Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России


Савченко Л.М.