

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России, доктор биологических наук,  
профессор РАН

Д.В. Ребриков



25 марта 2020 г.

### Отзыв ведущей организации

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Овсянникова Евгения Сергеевича «Персонализированный подход к диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ожирением», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки)

### Актуальность темы исследования

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой здравоохранения в силу высокой распространенности, склонности к прогрессирующему течению, частым обострениям, выраженному влиянию на качество жизни пациентов. Распространенность этого заболевания составляет более 11%. С увеличением курения в развивающихся странах, а также общим постарением популяции, согласно данным ВОЗ, ожидается увеличение распространенности ХОБЛ на протяжении последующих 30 лет. Наиболее изученными сопутствующими

заболеваниями у больных ХОБЛ являются кардиоваскулярная патология, остеопороз, мышечная дисфункция. Особое место занимает сочетание ХОБЛ и ожирения. По данным различных исследований распространенность ожирения у больных ХОБЛ достигает 50%. Кроме того, была показана взаимосвязь между ожирением и заболеваемостью ХОБЛ. Тем не менее, неясно, оказывает ли ожирение пагубное влияние на течение ХОБЛ. В ряде исследований сообщалось о более выраженных респираторных симптомах, большей частоте обострений, ухудшении качества жизни, связанного со здоровьем, у больных ХОБЛ с ожирением. Однако, учитывая неоднозначность данных, и понятие «парадокс ожирения» у больных ХОБЛ, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В течение последних десятилетий ХОБЛ активно описывается в качестве системного заболевания. Системное воспаление считается одним из ключевых механизмов, которые могут быть ответственны за увеличение частоты сопутствующих заболеваний. Несмотря на имеющиеся результаты экспериментальных работ на животных с выявлением эффектов гипоксии в клеточных культурах адипоцитов, а также данные немногочисленных клинических исследований, степень, в которой продукция жировой ткани и высвобождение воспалительных цитокинов способствует хроническому системному воспалительному синдрому при ХОБЛ, еще недостаточно определена и требует дальнейшего изучения.

В GOLD большое внимание уделено программам легочной реабилитации, которые включают в себя в том числе тренировки дыхательной мускулатуры. Однако особенности легочной реабилитации у больных ХОБЛ в сочетании с ожирением требуют изучения. Можно предположить, что именно тренировки дыхательной мускулатуры у больных ХОБЛ и ожирением могут быть наиболее эффективным и предпочтительным компонентом легочной реабилитации. Определение подходов к обследованию и лечению больных ХОБЛ в сочетании с ожирением с

выбором оптимальных компонентов легочной реабилитации, позволит повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни пациентов.

Таким образом, диссертационное исследование, посвященное персонализированному подходу к диагностике и лечению ХОБЛ в сочетании с ожирением посвящено решению актуальной проблемы внутренних болезней.

### **Связь выполненной работы с планом научных исследований**

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ Российской Федерации «Персонализированный подход к терапии хронической респираторной патологии у больных с ожирением» (НШ 4994.2018.7) по плану НИР федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Автором впервые проведен комплексный сравнительный анализ особенностей течения, клинических проявлений ХОБЛ, композиционного состава тела, параметров функции внешнего дыхания, толерантности к физической нагрузке, качества жизни, выраженности тревоги и депрессии у пациентов в зависимости от индекса массы тела, позволивший установить достоверные различия указанных показателей у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела или ожирением.

Исследованы особенности цитокинового профиля, уровня «биомаркеров легочной патологии», С-реактивного белка, адипокинов, показателей углеводного и липидного обмена, уровня тестостерона, индекса висцерального ожирения, индекса инсулинорезистентности у больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением, что позволило выявить

достоверно более высокий уровень системного воспаления, кардиометаболического риска у больных ХОБЛ и ожирением, ХОБЛ и избыточной массой тела.

Показана клиническая значимость использования разработанного программно-аппаратного комплекса мониторинга кашля в дополнение к субъективным оценочным шкалам и опросникам у больных ХОБЛ с нормальной массой тела, ХОБЛ и избыточной массой тела, ХОБЛ и ожирением при повышенном уровне тревоги/депрессии.

Создана прогностическая математическая модель индивидуального риска обострений заболевания у больных ХОБЛ и ожирением с учетом комплекса клиничко-лабораторно-инструментальных параметров, включая выраженность симптомов по опроснику САТ (COPD Assessment Test), параметры композиционного состава тела с расчетом безжировой массы тела, уровень интерлейкина-8 в сыворотке крови, а также показатель теста шестиминутной ходьбы в процентном отношении к должному для данного возраста, пола, индекса массы тела, определенный с применением разработанного комплекса кардиореспираторного анализа.

Доказана эффективность включения тренировки дыхательной мускулатуры с использованием дыхательного тренажера в программу легочной реабилитации больных ХОБЛ с избыточной массой тела и ожирением в отношении влияния на течение ХОБЛ, клинические проявления, толерантность к физической нагрузке, показатели композиционного состава тела, параметры функции внешнего дыхания, выраженность тревоги и депрессии, качество жизни больных.

### **Значимость полученных автором диссертации результатов для науки и практической деятельности**

Разработанная модель вероятностного прогнозирования индивидуального риска обострений ХОБЛ позволит повысить эффективность прогноза обострений ХОБЛ как неблагоприятного

прогностического фактора в отношении прогрессирования заболевания и исходов, и таким образом может быть использована в медицинских организациях для разработки и оптимизации плана профилактических мероприятий, своевременной коррекции базисной терапии ХОБЛ, что в конечном итоге будет способствовать снижению затрат на лечение обострений ХОБЛ, уменьшению продолжительности госпитализации и временной нетрудоспособности.

Использование аппаратно-программного комплекса мониторинга кашля позволит объективно выявить наличие и выраженность этого симптома у больных ХОБЛ и ожирением, особенно при повышенном уровне тревоги/депрессии, для обоснованного назначения или коррекции этиопатогенетической и/или симптоматической терапии.

У больных ХОБЛ и ожирением или избыточной массой тела регулярное определение индекса висцерального ожирения, а также индекса инсулинорезистентности, позволит своевременно выявить высокий кардиометаболический риск и рекомендовать консультацию кардиолога и/или эндокринолога, что в итоге будет способствовать снижению общего бремени сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ.

У больных ХОБЛ и ожирением или избыточной массой тела включение в программы комплексной легочной реабилитации тренировки дыхательной мускулатуры с использованием дыхательного тренажера (в отсутствие противопоказаний) способствует достоверному повышению эффективности легочной реабилитации, в том числе в виде уменьшения выраженности симптомов, снижения частоты обострений, улучшения качества жизни, увеличения переносимости физической нагрузки, снижения индекса BODE, а, следовательно, улучшения прогноза в плане выживаемости.

#### **Личный вклад автора**

Автором лично определены цели и программа научного исследования, проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по

изучаемой проблеме, выдвинуты рабочие гипотезы о возможных методах оценки эффективности подходов к обследованию и ведению больных ХОБЛ и ожирением, в том числе программы легочной реабилитации с включением тренировки дыхательной мускулатуры. Лично автором проведены организация исследования, работа с медицинскими документами, клиническое обследование пациентов, в том числе с применением разработанных аппаратно-программного комплекса мониторинга кашля и метода кардиореспираторного анализа, статистическая обработка и анализ результатов исследования, формулирование выводов и практических рекомендаций. Под руководством и при участии автора выполнены функциональные спирометрические и лабораторные исследования.

#### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Диссертационное исследование выполнено на большом клиническом материале. В соответствии с целью и задачами исследования проведено обследование 3 групп больных ХОБЛ с нормальной, избыточной массой тела или ожирением. Всего обследовано 270 пациентов. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждена не только достаточным объемом данных и методов обследования, но и выбранным дизайном работы. Статистическая обработка данных выполнена с использованием современных специализированных пакетов статистических программ, отличается глубиной и полнотой разработки. Это позволило сделать правильные выводы, предложить практические рекомендации. Выводы работы полностью раскрывают поставленную цель и соответствуют поставленным задачам.

#### **Соответствие содержания автореферата и опубликованных работ материалам диссертации**

Автореферат полностью соответствует существующим требованиям, отражает основные положения и выводы диссертации, включает список опубликованных автором печатных работ.

По теме диссертации опубликовано 50 печатных работ, в том числе 23 работы – в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертаций (из них 11 статей в научных журналах, индексируемых базами данных Scopus, Web of Science; 2 патента на изобретение, 1 патент на полезную модель, 3 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ).

**Рекомендации по использованию результатов и выводов  
диссертационной работы с указанием научных коллективов, которым  
следует продолжить и развить соответствующее исследование**

Полученные результаты исследования могут использоваться в практической деятельности врачей терапевтов, врачей общей практики (семейных врачей), врачей пульмонологов. Результаты исследования внедрены в учебный процесс со студентами, ординаторами кафедры факультетской терапии, поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, а также в практическую деятельность учреждений здравоохранения Воронежской, Липецкой области, а также ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России (подтверждено актами внедрения).

Перспективными в плане дальнейшей разработки темы могут быть: дифференцированный подход к выбору программ легочной реабилитации у больных ХОБЛ и ожирением в зависимости от степени ожирения, роль компонентов медикаментозной терапии ХОБЛ, в том числе бронхолитиков, ингаляционных глюкокортикостероидов, ингибиторов фосфодиэстеразы-4, в закреплении достигнутых эффектов программ легочной реабилитации в комбинации с тренировками дыхательной мускулатуры, отдаленные

результаты – продолжительность сохранения положительных эффектов указанных мероприятий у больных ХОБЛ и ожирением.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Овсянникова Евгения Сергеевича «Персонализированный подход к диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ожирением», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора А.В. Будневского, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема – разработка дифференцированного подхода к обследованию и ведению пациентов с ХОБЛ и ожирением с применением предлагаемого автором метода кардиореспираторного анализа и аппаратно-программного комплекса суточного мониторинга кашля, а также с использованием оригинальной системы легочной реабилитации, имеющая важное значение для внутренних болезней.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора

медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Овсянникова Евгения Сергеевича обсужден и одобрен на заседании кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 24 марта 2020 года, протокол № 08.

Профессор кафедры пульмонологии  
факультета дополнительного профессионального  
образования Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор

*Э.Х. Анаев*

Анаев Эльдар Хусеевич

Подпись д.м.н., профессора Э.Х. Анаева заверяю

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru) Телефон: +7 (495) 434-14-22

*25.03.2020.*

