

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, заведующего кафедрой внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Хамитова Рустэма Фидагиевича на диссертацию Хохлова Михаила Павловича "Системный подход к оценке эффективности немедикаментозного (электроакупунктурного) воздействия в комплексной терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких", представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни**

### **Актуальность исследования**

В представленной диссертационной работе рассматривается одна из важных медицинских проблем терапевтической практики – лечение пациентов с бронхобструктивными заболеваниями. Как известно, бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – наиболее распространенные обструктивные заболевания респираторной системы, которые представляют серьезную социальную, эпидемиологическую и медицинскую проблему, при отсутствии адекватного лечения которых значительно снижается качество и сокращается продолжительность жизни пациентов. Так, например, ХОБЛ входит в число лидирующих нозологий по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и занимает 4-е место среди причин смерти в мире, наносит значительный экономический ущерб, связанный с временной и стойкой утратой трудоспособности самой активной части населения. Следовательно, вопросы терапии этих заболеваний представляются актуальными широкому кругу практических врачей и самих пациентов.

В последние десятилетия в лечении БА и ХОБЛ были достигнуты несомненные успехи. Прежде всего, это произошло за счет совершенствования подходов медикаментозной терапии с достаточно высоким уровнем доказательности. Современные взгляды на этиологию и патогенез БА и ХОБЛ определят возможность внедрения в комплекс лечения данных больных немедикаментозных методов, способных повысить общую эффективность терапии и улучшить качество жизни пациентов. Применение большинства немедикаментозных методов воздействия ограничено, что связано с низким уровнем доказательности, малым количеством наблюдений и невозможностью проведения качественных рандомизированных исследований. К таким методам следует отнести также и акупунктуру с ее различными модификациями.

Акупунктура в настоящее время считается популярным направлением традиционной китайской медицины, которая зародилась в Древнем Китае более пяти тысяч лет назад. Согласно данным различных клинических исследований применение акупунктуры в дополнение к базовой медикаментозной терапии в лечении бронхобструктивных заболеваний оказалось эффективным в облегчении симптомов бронхобструкции, улучшало функцию легких и снижало дозы лекарств, уменьшало степень и частоту обострений у пациентов, но убедительных доказательств установлено не было. Одна из причин отсутствия доказательности применения акупунктуры при различных заболеваниях внутренних органов кроется уже в самом термине. Согласно определению Большой российской энциклопедии, акупунктúра – это «метод рефлексотерапии, заключающийся в воздействии на функции организма различными по силе, характеру и продолжительности раздражениями, наносимыми в определённые точечные зоны, расположенные в коже и подлежащих тканях головы, лица, туловища и конечностей. Осуществляется посредством металлических игл, вводимых на различную глубину, либо путём прогревания тлеющей полынью (цзю, «мокса»)». Из определения следует, что воздействие на биологически активные точки,

запускающее целый ряд физиологических реакций, не однотипное, следовательно, нет единой методологии выполнения процедуры. К другим причинам отсутствия качественных рандомизированных исследований, а, следовательно, и высокого уровня доказательности, следует отнести недостаточный размер выборки для удовлетворения статистических требований и отсутствие возможности проведения плацебо-контролируемых исследований. Из выше сказанного следует, что разработка системы оценки эффективности акупунктуры в комплексном лечении пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких является актуальной проблемой на современном этапе развития медицины. Это позволит повысить уровень доказательности данного немедикаментозного метода и соответственно расширит область применения акупунктуры в клинической практике.

Таким образом, диссертационное исследование М.П. Хохлова, посвященное изучению эффективности и обоснованности применения одной из модификаций акупунктуры, компьютерной электроакупунктуры (КЭАП), а также выявлению предикторов эффективности КЭАП и повышению качества комплексной терапии БА и ХОБЛ с курсом КЭАП, несомненно, представляется актуальным.

### **Научная новизна**

Новизна исследования подтверждена патентом на изобретение №2384294. Разработанный диссидентом в соавторстве «Способ прогнозирования эффективности лечения бронхиальной астмы методом компьютерной электроакупунктуры» позволяет осуществить персонифицированный подход к отбору пациентов с БА и повысить эффективность комплексной терапии БА с применением КЭАП.

В ходе диссертационной работы была доказана возможность проектирования разработанного способа прогнозирования эффективности КЭАП и для пациентов с другими заболеваниями внутренних органов, в частности с ХОБЛ (заявка на изобретение №2023104106, от 21 февраля 2023 года). Выявленные основные предикторы эффективности применения

КЭАП в комплексной терапии БА и ХОБЛ позволяют оптимизировать подходы к отбору пациентов для проведения данного немедикаментозного метода воздействия.

Автор провел детальный анализ частоты, тяжести и структуры нежелательных явлений (НЯ) при применении КЭАП в комплексной терапии пациентов с БА и ХОБЛ. Показано отсутствие достоверных различий частоты, тяжести и структуры НЯ между пациентами, пролеченными по стандартным режимам медикаментозной терапии, и пациентами, получавшими дополнительно к этому сеансы КЭАП. На основании полученных данных выделен спектр нежелательных явлений, вероятно связанных с применением КЭАП, и дана их характеристика.

В ходе диссертационной работы было продемонстрировано, что поэтапное (последовательное) выполнение «уточняющих» исследований позволяет выделить пул предикторов эффективности применения КЭАП в комплексной терапии ХОБЛ и БА с наибольшей чувствительностью и специфичностью. Согласно мнению автора, такой подход может быть применен для оценки эффективности сеансов КЭАП в комплексной терапии других заболеваний внутренних органов.

### **Научная и практическая значимость**

Полученные в ходе проведения диссертационного исследования данные позволяют расширить теоретические представления о механизмах акупунктурного воздействия на организм человека, выделить предикторы эффективности КЭАП при таких бронхобструктивных заболеваниях, как ХОБЛ и БА, а также определить целесообразность применения метода КЭАП у конкретных пациентов с ХОБЛ и БА. Такой подход позволит повысить результативность комплексной терапии с включением курса КЭАП у данной когорты пациентов.

Автором представлен алгоритм проведения клинических исследований для выявления предикторов эффективности КЭАП у пациентов с бронхобструктивным синдромом. Следует отметить, что

данный методический подход может быть использован при различных соматических состояниях.

При отборе пациентов для проведения курсов КЭАП диссертант предлагает использовать сочетание нескольких предикторов эффективности КЭАП (не только общепринятые клинико-демографические характеристики, но и данные, полученные в ходе проведения пробных сеансов КЭАП), что позволяет повысить результативность лечебного воздействия. Следует обратить особое внимание на значимость данных, полученных в ходе пробных сеансов КЭАП, в частности, определения исходного и конечного электрического сопротивления в биологически активных точках с последующим расчетом показателя прогнозируемой эффективности лечения (ППЭЛ) по разработанной в ходе исследования формуле. Следует отметить, что значение ППЭЛ играет ключевую роль в прогнозировании эффективности КЭАП.

Предлагаемый алгоритм отбора пациентов для проведения курса КЭАП используется в клинической практике врачей ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», ГУЗ «Городская поликлиника №5», ООО «Медицинский центр «ЛазерМед»» (г. Ульяновск). Результаты исследования используются в учебном и лечебном процессах на клинических базах кафедры последипломного образования и семейной медицины ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

### **Достоверность полученных результатов**

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации в диссертационной работе М.П. Хохлова обоснованы и базируются на данных клинических и инструментальных методов обследования 492 пациентов с БА и ХОБЛ, что является достаточным для решения сформулированной проблемы. В работе четко определены дизайн исследования, критерии включения и исключения, а также объем обследований в каждой контрольной точке согласно поставленной цели и задачам исследования.

Методы исследования информативны и современны. Все полученные данные тщательно проанализированы. Статистические методы поэтапны и корректны. Статистический анализ проведен с помощью программных пакетов «StatSoft Statistica 8.0». Соответствующие способы статистической обработки полученных данных позволили получить достоверные результаты и обосновать положения, выносимые на защиту, и выводы.

### **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати**

По результатам диссертационного исследования соискателем опубликовано 34 научные работы, в том числе 12 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации материалов диссертационных исследований, получен 1 патент на изобретение.

Результаты диссертационного исследования обсуждены на Всероссийских и Международных конференциях: Юбилейной российской научной конференции, посвященной 175-летию С.П. Боткина (г. Санкт-Петербург, 2007); Всероссийской научно-практической конференции «Байкальские чтения – 4» (г. Улан-Удэ, 2010); VII Российской научно-практической конференции с элементами научной школы для молодежи «Модниковские чтения» (Ульяновск, 2011); XLVI межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Повышение качества и доступности медицинской помощи – стратегическое направление развития здравоохранения» (Ульяновск, 2011); IV Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 2011); Всероссийской конференции с международным участием «Экологическая физиология и медицина: наука, образование, здоровье населения» (Ульяновск, 2012); VII электронной российской научно-практической конференции с международным участием «Высшее сестринское образование в системе российского здравоохранения» (Ульяновск, 2013); 56-й межрегиональной научно-

практической медицинской конференции «Национальные проекты: новое качество жизни для всех поколений» (Ульяновск, 2021); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования и науки» (Тамбов, 2023); XX Международной научно-практической конференции «Междисциплинарные исследования: опыт прошлого, возможности настоящего, стратегии будущего» (Мельбурн, Австралия, 2023); 58-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Здоровье в 21 веке – ответственность каждого» (Ульяновск, 2023).

**Содержание работы и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертация имеет традиционную структуру, состоит из введения, обзора отечественной и зарубежной литературы, главы, посвященной дизайну, материалу и методам исследования, результатов собственных исследований с их обсуждением, заключения, выводов, рекомендаций для практического здравоохранения и списка литературы. В конце каждого раздела основной главы приведены резюме, содержащие лаконичные заключения. Диссертационная работа написана хорошим научным языком, представлена на 239 страницах печатного текста компьютерного набора, иллюстрирована 45 рисунками и 75 таблицами. Библиография содержит 308 источников, из них 154 на русском и 154 на иностранных языках.

*В первой главе* обоснована актуальность выбранного направления, степень разработанности на современном этапе развития медицины, сформулирована цель диссертационного исследования, для решения которой поставлены 6 задач; описаны научная новизна и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту. Положения, выносимые на защиту, корректно сформулированы и соответствуют задачам исследования.

В литературном обзоре автором проведен конструктивный анализ данных отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме

эффективности медикаментозной терапии и различных немедикаментозных методов лечения заболеваний, сопровождающихся бронхобструктивным синдромом. Особое внимание уделено такому методу немедикаментозного воздействия, как акупунктура, выделены проблемы доказательности использования дополнительных методов в лечении пациентов, страдающих БА и ХОБЛ. В целом обзор написан грамотно, современно. Автор в достаточном объеме изучил литературу и логично сформулировал цель и задачи исследования.

*Вторая глава* содержит клиническую характеристику пациентов, находившихся под наблюдением, описание представленных в исследовании методик. Автором был разработан и детально описан дизайн исследования, критерии включения и исключения, протоколы наблюдения в каждой контрольной точке. Методическая обеспеченность диссертационной работы достаточна для решения поставленных задач. Необходимо отметить, что в диссертационной работе был использован программно-аппаратный комплекс для компьютерной электростимуляции КЭС-01-МИДА и метод КЭАП, который является совместной разработкой «Ульяновского государственного университета» и ЗАО «МИДАУС», выполненной под руководством А.Б. Пескова. Большая часть исследовательской работы проведена автором лично или при его непосредственном участии.

Последующие три главы диссертации посвящены результатам собственных исследований и их обсуждению. Привлекательной представляется методика изложения: материал разбит на разделы, посвященные анализу отдельных показателей, и в каждом из них соблюдена последовательность «факты – обсуждение – резюме».

*Третья глава* диссертации «Обоснование применения КЭАП в лечении БА», имеет два подпункта согласно предложенному диссидентом алгоритму: первый этап - оценка эффективности компьютерной электроакупунктуры в нестратифицированной популяции пациентов с БА;

второй этап - подтверждение применимости установленных предикторов эффективности в проспективных исследованиях.

В третьей главе обсуждены результаты трех последовательных исследований. В первое исследование были включены 50 пациентов с БА, разделенные на две сопоставимые подгруппы (пациенты, леченые по стандартной схеме терапии БА, и в соотношении 1:1 пациенты, которым дополнительно было проведено три курса КЭАП). На этом этапе подтверждены положительные эффекты на результаты терапии БА подключения курсов КЭАП в комплекс лечения пациентов в виде улучшения бронхиальной проходимости (прирост ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ), снижения потребности в медикаментозной терапии (снижение среднесуточной дозы бронходилататоров и ингаляционных глюкокортикоидов).

В ходе второго этапа включались 26 пациентов с аллергической формой БА, 25 пациентов с неаллергической формой БА и 28 пациентов со смешанной формой БА. Было выявлено, что пациенты с экзогенной и смешанной формами БА лучше отвечают на терапию с подключением курсов КЭАП, чем пациенты с эндогенной формой БА и леченых по стандартной схеме (фенотип БА может быть одним из искомых предикторов эффективности КЭАП при БА).

Согласно дизайну третьего исследования, пациенты были разделены на три сопоставимые подгруппы в соответствии с уровнем ППЭЛ, рассчитанного по предложенной автором формуле в зависимости от уровня исходного и конечного электрического сопротивления в биологически активных точках. Было ретроспективно доказано, что у пациентов с экзогенной, смешанной формами БА и со значениями ППЭЛ в диапазоне от 0 до 1 эффективность применения КЭАП выше, по сравнению с другими группами пациентов. Следовательно, в ходе второго и третьего исследования ретроспективно были подтверждены предикторы эффективности КЭАП, установленные в первом исследовании.

*В четвертой главе «Обоснование применения КЭАП в лечении ХОБЛ»* проведен анализ 4 последовательных исследований у пациентов с ХОБЛ. В первое исследование было включено 80 пациентов, стратифицированных в соотношении 1:1 в две группы случайным методом (случайно отобранные пациенты с ХОБЛ, получавшие КЭАП, и случайно отобранные пациенты с ХОБЛ, не получавшие КЭАП). Статистически значимых различий в ходе исследования зарегистрировано не было, что свидетельствует об отсутствии значимого влияния КЭАП на бронхиальную проходимость и выраженность одышки по шкале mMRC. Однако в ходе последующих исследований у пациентов с ХОБЛ все же удалось выделить несколько предикторов хорошего ответа на КЭАП. Так во втором исследовании с численностью выборки 65 человек, в котором пациенты были разделены на две группы «пациенты в стадии ремиссии» и «пациенты в стадии обострения» было показано, что эффективность комплексной терапии с курсом КЭАП выше в группе пациентов в стадии обострения. Также как и у пациентов, страдавших БА, у пациентов с ХОБЛ значимое влияние на результативность комплексной терапии с включением КЭАП оказал и уровень ППЭЛ. Наиболее высокие результаты комплексного лечения ХОБЛ были зарегистрированы в группе пациентов с показателями ППЭЛ от 0 до 1. В то время как при стратификации пациентов на группы в зависимости от количества эозинофилов крови первоначально выявленный предиктор эффективности КЭАП (уровень эозинофилов крови более 150 кл/мкл) при ретроспективном анализе данных не был подтвержден.

*Пятая глава* диссертационной работы «Вопросы безопасности применения КЭАП при БА и ХОБЛ» посвящена нежелательным явлениям, зарегистрированным на каждом этапе исследования у пациентов с БА (раздел 5.1), и пациентов с ХОБЛ (раздел 5.2). Проведен тщательный анализ структуры и степени выраженности НЯ, определена частота встречаемости НЯ, а также предприняты попытки выявить причинно-следственную взаимосвязь НЯ с применением КЭАП. Сравнительный

анализ по всем изучаемым характеристикам НЯ не выявил различий в группах сравнения («пациенты, пролеченные по стандартной схеме» и «пациенты, получившие дополнительно курсы КЭАП»). Из вышесказанного следует, что применение КЭАП в комплексной терапии пациентов с бронхобструктивными заболеваниями не приводит к увеличению частоты встречаемости и тяжести НЯ, а также не влияет на структуру НЯ. Данный факт немаловажен в определении целесообразности применения КЭАП в комплексной терапии заболеваний внутренних органов.

**В заключении** автор резюмирует результаты диссертационного исследования и сопоставляет их с данными, изложенными в доступных литературных источниках.

Основные положения диссертации отражены в 6 **выводах**, которые носят четкий и информативный характер, обоснованы и убедительны. Выводы соответствуют цели и задачам проведенного исследования, а также положениям, выносимым на защиту.

**Практические рекомендации**, изложенные в диссертации, недвусмысленны, четкие, по существу, с обоснованием конкретных направлений их использования в лечебном процессе.

Автореферат и опубликованные работы полностью соответствуют диссертации и раскрывают ее суть.

К оформлению и содержанию диссертационной работы М.П. Хохлова «Системный подход к оценке эффективности немедикаментозного (электроакупунктурного) воздействия в комплексной терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние принципиальных замечаний нет. В диссертации есть ряд неточностей технического характера, которые не снижают качество выполненной работы.

В качестве приглашения к дискуссии прошу ответить на следующие вопросы, возникшие в результате анализа работы:

1. По результатам диссертационной работы было показано, что эффекты КЭАП при аллергической и смешанной БА выше, чем при неаллергической. Не было ли это связано с влиянием актуального по аллергии сезона, в который возможно проводилось включение пациентов? Т.е., насколько данный результат и выводы диссертации зависят от сезона, в который наиболее оптимально подключение КЭАП для лечения пациентов с аллергической БА?
2. Какова воспроизводимость метода оценки электрического сопротивления БАТ единовременно и в динамике? Есть ли различия статистической и клинической оценок динамики ЭС БАТ?
3. Не считаете ли Вы, что большие эффекты КЭАП при обострении ХОБЛ связаны с изначально более худшими (статистически достоверно) значениями анализируемых клинических и функциональных показателей, что потом определило более высокий процент их восстановления в процессе купирования обострения? Есть ли у Вас данные о различии темпов восстановления анализируемых показателей у пациентов с обострением, получающих только медикаментозную терапию и дополнительно к медикаментозной терапии, получающих КЭАП?

На стр. 84 диссертации представлено определение СНЯ. В табл.23 автореферата представлены данные по безопасности КЭАП у пациентов с БА и ХОБЛ, в том числе по НЯ и СНЯ. Пожалуйста, прокомментируйте, что это были за тяжелые НЯ и какие встречались СНЯ?

### **Заключение**

Диссертация Хохлова Михаила Павловича на тему «Системный подход к оценке эффективности немедикаментозного (электроакупунктурного) воздействия в комплексной терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких», научный консультант доктор медицинских наук, профессор Песков Андрей Борисович, является законченной научно-квалификационной

работой, выполненной на современном уровне, в которой содержится решение научной проблемы – разработка системы оценки эффективности КЭАП в комплексном лечении БА и ХОБЛ, что позволит повысить эффективность комплексной терапии бронхобструктивных заболеваний с включением курсов КЭАП за счет стратификации пациентов на группы с предположительно высокой и сомнительной эффективностью метода.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов данная диссертационная работа соответствует требованиям п. 9, 10, 11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Хохлов Михаил Павлович заслуживает присуждения ученой степени доктор медицинских наук по научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

д.м.н. (научная специальность 14.00.43 – Пульмонология), профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

« 15 » 09 2023г.



Хамитов Рустэм Фидагиевич

Подпись Хамитова Р.Ф. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, зав. кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики, д.м.н., профессор

Мустафин Ильшат Ганиевич

420012, Приволжский федеральный округ,  
Республика Татарстан, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49  
Тел./факс: 8 (843) 236-06-52  
e-mail: rector@kazangmu.ru