

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

ЗАВЕДУЮЩЕГО КАФЕДРОЙ ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ ФГБОУ ВО «СМОЛЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА ПУНИНА АЛЕКСАНДРА АЛЕКСЕЕВИЧА НА ДИССЕРТАЦИОННУЮ РАБОТУ 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

Современный подход к лечению бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) базируется на многолетней доказательной научной базе и представлен в клинических рекомендациях Министерства Здравоохранения по лечению данных нозологических форм (дата размещения 23.06.2021). Для бронхиальной астмы предложен ступенчатый подход с коррекцией объема терапии в зависимости от уровня контроля и наличия факторов риска обострений. Для каждой ступени определены препараты различных фармакологических групп (противовоспалительные, бронхорасширяющие средства или их комбинация, и препараты иммунобиологической терапии).

Для лечения ХОБЛ предложены фармакологические и нефармакологические подходы. Фармакологические методы лечения включают бронходилататоры, комбинации ингаляционных глюокортикоидов (ИГКС) и длительно действующих бронходилататоров (ДДБД), ингибиторы фосфодиэстеразы-4, теофиллин, а также вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции. Нефармакологические методы предусматривают прекращение курения, легочную реабилитацию, кислородотерапию, респираторную поддержку и хирургическое лечение.

Для каждой рекомендации определен уровень убедительности рекомендаций и уровень достоверности доказательств. Методы нетрадиционной и альтернативной медицины, в частности иглоукалывание, китайская медицина и ряд других не рекомендуется к применению у пациентов с БА в связи с отсутствием доказательств положительного клинического влияния на течение заболевания и улучшение функции легких (Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)).

Однако, к сожалению, медикаментозная терапия далеко не всегда приводит к достижению поставленной цели - устранению симптомов и улучшению качества жизни, уменьшению будущих рисков, замедлению прогрессии

рования заболевания, снижению летальности при ХОБЛ, и достижению, поддержанию контроля симптомов, минимизации рисков будущих обострений, а так же фиксированной обструкции дыхательных путей при бронхиальной астме. Поиск альтернативных методов лечения является актуальной задачей современной медицины.

В литературе немало публикаций по исследованиям, описывающим положительные клинические эффекты применения не медикаментозных методов в комплексной терапии бронхобструктивных заболеваний, но уровень организации и проведения этих исследований, как правило, не позволяет сделать на их основе рекомендации с высоким уровнем достоверности доказательств.

В своей диссертационной работе М.П. Хохлов предложил методологию оценки эффективности лечения пациентов с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при использовании электроакупунктурного воздействия. Предпринятое автором исследование как раз направлено на устранение существующих недостатков в организации клинических исследований по изучению доказательной базы не медикаментозных методов, в частности акупунктуры в лечении бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Акупунктура имеет многовековой опыт, а ее модификации и ранее использовались в лечении бронхобструктивных заболеваний. Однако, нет убедительных рекомендаций о целесообразности использования акупунктуры в отношении конкретного пациента, что объясняется методологическими трудностями в организации клинических исследований, к которым относится и метод компьютерной электроакупунктуры. Диссертант в своей работе формулирует и решает вопрос разработки системы прогнозирования ожидаемого эффекта компьютерной электроакупунктуры (КЭАП) как компонента комплексной терапии БА и ХОБЛ.

Научная новизна диссертации

Автором впервые обоснован и применен метод отбора пациентов для проведения КЭАП и метод прогнозирования эффективности вмешательства у пациентов с БА и ХОБЛ. Предложен новый подход к планированию клинических исследований для решения вопросов использования КЭАП в терапии пациентов с соматической патологией. В отношении тестированных нозологии (ХОБД и БА) для КЭАП доказана безопасность и эффективность использования. Данные результаты смогут обеспечить рациональное включение КЭАП в схему комплексного лечения для лиц, страдающих ХОБЛ и БА.

Значимость для науки и практики результатов диссертации и возможности их использования обусловлена высокими показателями распространенности бронхобструктивных заболеваний и существующими проблемами внедрения немедикаментозных методов в комплексную терапию. Автор предлагает стратифицировать пациентов, опираясь на выявленные и подтвержденные им предикторы эффективности использования КЭАП у пациент-

тов с БА и ХОБЛ. Данные для этого могут быть получены из анамнеза пациента (фаза заболевания для хронической обструктивной болезни легких, фенотип для бронхиальной астмы) и характеристик, полученных во время пробного сеанса КЭАП (величина показателя прогнозируемой эффективности лечения - ППЭЛ). Подобные сеансы КЭАП до начала курса терапии КЭАП обоснованно необходимы, так как величина ППЭЛ является ценным прогностическим инструментом при использовании КЭАП у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.

В своей работе автор убедительно доказал целесообразность применения КЭАП у пациентов с БА и ХОБЛ, продемонстрировав положительный клинический эффект при включении методики в состав терапевтических воздействий.

Отдельный акцент стоит сделать на разработке автором способа планирования клинических исследований для поиска факторов, предсказывающих большую эффективность методик, в отношении которых имеются сложности с моделированием плацебо-воздействий, на примере КЭАП.

Автор доказал безопасность включения метода КЭАП в комплексную терапию пациентов с бронхообструктивными заболеваниями, скрупулёзно проанализировав все нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов всех наблюдаемых групп.

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

План оформления диссертационной работы традиционный. Выделены следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы, посвященные результатам собственных исследований, заключение, выводы, рекомендации для практического здравоохранения, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Объём работы - 239 страниц печатного текста, текстовая часть поддерживается 46 рисунками и 75 таблицами.

Введение демонстрирует актуальность научной проблематики и степень ее разработанности.

Обзор литературы. Глава написана на основании 308 источников литературы, в том числе 154 российских. Все проанализированные источники демонстрируют соответствие цели, предмету и задачам диссертационной работы. Освещены сложности терапии пациентов с БА и ХОБЛ; нерешенные вопросы использования немедикаментозных методов терапии (в том числе акупунктуры) у пациентов с данными нозологиями, оценены история и перспективы использования КЭАП как метода терапии заболеваний внутренних органов. Грамотное изложение логично привело к ясному формулированию цели и задач исследования.

Вторая глава посвящена описанию компонентов исследования. Подробно описан метод формирования групп при планировании клинического

исследования без возможности плацебо-контроля, преследующий цель достижения максимально информативных результатов. Сформулированы критерии включения и не включения пациентов с обструктивной патологией дыхательных путей в диссертационное исследование. В соответствии с ними мощность исследования составила 492 пациента, из которых 250 - страдали БА и 242 пациента имели клинический диагноз ХОБЛ. Данным пациентам в соответствии с тяжестью заболевания был назначен необходимый объем фармакологической терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению БА и ХОБЛ. Пациентам, распределённым в основные группы, дополнительно назначено проведение от 1 до 3 курсов КЭАП. Курс КЭАП состоял из пяти сеансов, проводимых ежедневно, 1 раз в день. Метод КЭАП был разработан непосредственно на базе Ульяновского государственного университета под руководством профессора А.Б. Пескова, предусматривает использование программно-аппаратного комплекса для компьютерной электростимуляции КЭС-01-МИДА, выпущенного также в городе Ульяновске. Статистическая обработка полученных данных соответствует современным требованиям и достаточна для получения качественных и достоверных результатов. Исследовательская работа выполнена докторантом лично или при непосредственном его участии.

Описание результатов собственных исследований начинается с освещения полученных данных при использовании метода КЭАП у пациентов с БА (**третья глава**). Как указывалось выше, пациенты получали соответствующую степень тяжести заболевания фармакотерапию, однако уже первый этап исследовательской работы по оценке эффективности добавления 3 курсов КЭАП в схему комплексной терапии у случайных пациентов с БА продемонстрировал положительный клинический эффект в виде снижения объема фармакологической нагрузки. У пациентов наблюдалось сокращение использования бронходилататоров группы βадреномиметиков и противовоспалительных препаратов группы ингаляционных глюокортикоидов, используемых «по требованию». Также были получены данные, доказывающие, что включение КЭАП у этих пациентов приводит к росту показателей функции внешнего дыхания (ОФВ1, ФЖЕЛ). С помощью ретроспективного анализа обозначены предикторы большей успешности использования методики КЭАП: ими стали наличие у пациента экзогенной или смешанной формы БА и значение показателя прогнозирования эффективности лечения в диапазоне [0;1]. Автор успешно подтвердил гипотезу двумя последующими исследованиями с участием пациентов с обновленными критериями включения/не включения с учетом возможных предикторов эффективности.

Автор продолжил исследовательскую деятельность по разработанной методике с пациентами, страдающими ХОБЛ (**четвертая глава**). На первом этапе, когда метод КЭАП использовался у случайно отобранных пациентов с ХОБЛ, положительных клинических результатов по данным функции внешнего дыхания методом спирографии и оценке выраженности симптомов по

шкале одышки mMRC получено не было. Однако, при ретроспективном анализе было выявлено, что некоторые группы пациентов, а именно: пациенты с ХОБЛ в стадии обострения, пациенты с ХОБЛ, имеющие уровень эозинофилов периферической крови 150 кл/мкл и выше, пациенты со значением ППЭЛ в диапазоне [0;1] продемонстрировали более высокую клиническую эффективность от включения в схему лечения метода КЭАП. Проведены три последующих проспективных исследования с целью подтверждения гипотез. Два из них успешно подтвердили, что ППЭЛ в диапазоне [0;1] и фаза обострения ХОБЛ являются предикторами эффективности КЭАП, а вот возможность предсказывать более высокую эффективность КЭАП у пациентов с ХОБЛ по уровню эозинофилов периферической крови 150 кл/мкл выше не была доказана проспективным исследованием.

Важным аспектом использования любой методики в комплексном лечении являются вопросы безопасности. Этому посвящена **пятая глава** диссертационной работы. Автором проведена оценка всего спектра нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в интервале времени, совпадающем с курсами КЭАП у всех пациентов. Была оценена частота возникновения НЯ, структура НЯ, степень тяжести НЯ и возможность причинно-следственной связи с курсом КЭАП. Оказалось, что использование методики КЭАП в комплексной терапии как пациентов с БА, так и пациентов с ХОБЛ не ведет к увеличению частоты НЯ, изменению их структуры и степени тяжести. Среднее количество НЯ в исследованиях данной диссертационной работы было не более $0,67 \pm 0,08$.

Достаточное количество пациентов, 492 взрослых, страдающих БА и ХОБЛ, грамотное распределение их по группам с последующей статистической обработкой позволяют не сомневаться в достоверности полученных в исследовании результатов. Использованы корректные статистические инструменты, соответствующие объему и задачам исследования из пакета статистического аппарата лицензионной программы «Statistica 8.0». Анализ результатов корректен и соотнесен с данными современной литературы. Результаты исследования предоставили автору возможность улучшить тактику отбора пациентов для включения КЭАП в комплексное лечение БА и ХОБЛ.

Убеждённость в достоверности диссертационного исследования «Системный подход к оценке эффективности немедикаментозного (электроакупунктурного) воздействия в комплексной терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких» базируется на достаточной для статистической обработки выборки групп пациентов с бронхобструктивными заболеваниями, использовании адекватных современных методов оценки клинической эффективности тестируемой методики (КЭАП), системном подходе в планировании связанных клинических исследований, применении корректных технологий статистической обработки полученных данных.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе надлежащая,

так как они базируются на достаточной выборке и статистически достоверных данных.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями и стандартами ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Есть замечания по оформлению иллюстративного материала диссертации технического характера, однако они не умаляют качества и значимости выполненной работы.

К достоинствам работы хочу отнести:

- авторскую методику планирования клинических исследований в отношении оценки эффективности и безопасности КЭАП при бронхобструктивных заболеваниях;
- обзор литературы и обсуждение результатов собственных исследований с указанием дискуссионных вопросов и чёткой аргументацией своей позиции;
- освещение в печати всех результатов диссертационного исследования (34 научных публикаций, в том числе 12 статей в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных исследований, патент на изобретение);
- перспективность методологии для построения будущих клинических исследований по оценке применения не медикаментозных методов лечения в клинике внутренних болезней.

В результате анализа работы «Системный подход к оценке эффективности не медикаментозного (электроакупунктурного) воздействия в комплексной терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких» возник ряд вопросов дискутабельного характера и хотелось бы услышать на них ответ автора:

1. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ по бронхиальной астме комбинация ИГКС+ ДДБА является терапией выбора при лечении БА, а комбинация формотерол + ИГСК приоритетна и для купирования симптомов. Почему дизайн Ваших исследований не предполагал оценку влияния применения КЭАП на динамику расхода формотерол + ИГСК в режиме по требованию?

2. Для оценки выраженности одышки у пациентов с ХОБЛ, согласно современным клиническим рекомендациям, применяют два теста – mMRC и CAT. Почему Вы ограничились тестом mMRC и не применяли вопросник CAT?

3. В тексте диссертации не указан тип проведенных исследований в соответствии с правилами GCP. Уточните варианты проведенных Вами исследований.

4. Какой метод рандомизации использовался в исследованиях № 1 и 4, и почему не проводилась рандомизация в исследованиях №№2,3, 5-7?

Заключение.

Таким образом, диссертационная работа Хохлова Михаила Павловича «Системный подход к оценке эффективности не медикаментозного (электроакупунктурного) воздействия в комплексной терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких», выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора Пескова Андрея Борисовича, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной проблемы для внутренних болезней, посвященной разработке системы оценки эффективности КЭАП в составе комплексной терапии бронхобструктивных заболеваний.

По актуальности, научной новизне, достоверности полученных результатов, практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9, 10, 11, 13, 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор, Хохлов Михаил Павлович, заслуживает присуждения учёной степени доктора наук по специальности 3.1.18 - Внутренние болезни.

Заведующий кафедрой факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (по научной специальности 14.00.05 – Внутренние болезни; 14.00.43 – Пульмонология), профессор

Пунин
16.10.2023

Пунин Александр Алексеевич

Подпись д.м.н., профессора А.А. Пунина заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава России,

доцент, к.м.н.

Петров
Петров Владимир Сергеевич

Адрес: 214019, Россия, Смоленская область, г. Смоленск, ул. Крупской, 28.

Электронный адрес: adm@smolgmu.ru; Тел.: 8(4812) 55-02-75

