

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой госпитальной терапии №2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора Дворецкого Леонида Ивановича на диссертационную работу Ученой Татьяны Ароновны «Сердечно-сосудистая патология при хронической обструктивной болезни легких: особенности формирования, прогнозирование, пути оптимизации лечения», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Актуальность избранной темы

Хроническая обструктивная болезнь легких занимает существенное место в структуре болезней органов дыхания и причин нетрудоспособности взрослого населения. С учетом тренда к увеличению средней продолжительности жизни в настоящее время на первый план выходит полиморбидный пациент. Одним из доминирующих по распространенности сочетаний является хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая патология. Синдром хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний обусловлена общими факторами риска, некоторыми звенями патогенеза, схожестью клинических проявлений. Актуальность изучения данного сочетания заболеваний объясняется тем, что сердечно-сосудистая патология выступает в качестве главных причин, приводящих к высокой смертности. Для повышения эффективности проводимых терапевтических мероприятий в практическом здравоохранении все чаще применяются методики прогнозирования и стратификации риска тех или иных осложнений и ассоциированных состояний, включая кардиоваскулярные. Поиск прогностически значимых факторов, влияющих на характер течения хронической обструктивной болезни легких, формирование сердечно-сосудистой патологии и эффективность медикаментозной терапии, является важной проблемой. Значение наследственности, системной воспалительной реакции, нарушения процессов свободно-радикального окисления,

нейрогуморальной регуляции в механизмах формирования коморбидности продолжает активно изучаться, однако данные о возможности использования лабораторных характеристик этих процессов для построения шкал прогноза крайне ограничены. Все вышеперечисленное бесспорно подчеркивает актуальность представленной диссертационной работы, как с научной, так и практической точки зрения.

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

Объем клинических исследований в диссертационной работе и длительность наблюдения достаточны для получения репрезентативных результатов. Основным объектом научного поиска были 534 «Медицинские карты стационарного больного» пациентов, госпитализированных по поводу обострения хронической обструктивной болезни легких, и 160 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, включенных в когортное, в том числе проспективное, исследование, что является достаточным для выполнения поставленных задач. Дизайн исследования сформирован корректно с учетом общепринятых научных принципов.

Использованные современные методики по оценке клинического и лабораторного статуса пациентов достаточно информативны и адекватны цели и задачам исследования. Полученные результаты обработаны с помощью современных методов статистического анализа для медико-биологических исследований (рассчитаны параметрические и непараметрические показатели, проведен корреляционный, регрессионный анализ).

Репрезентативный материал, использование современных методов исследования, тщательный анализ полученных данных в сопоставлении с данными работ других авторов по направлению диссертационного исследования, корректная статистическая обработка результатов делают основные научные по-

ложении, выводы и практические рекомендации обоснованными и хорошо аргументированными.

Научная новизна и достоверность положений, выводов и рекомендаций

В рамках диссертационной работы у госпитализированных больных хронической обструктивной болезнью легких впервые проведена комплексная оценка частоты встречаемости коморбидной кардиоваскулярной патологии, связи параметров структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы с рядом лабораторных показателей, в том числе генетических, характеризующих системное воспаление, оксидативный стресс, нейрогуморальную регуляцию. Автором также впервые были соотнесены данные результатов серологических исследований и микробной флоры мокроты у больных хронической обструктивной болезнью легких с наличием различной сердечно-сосудистой патологии. Отмечено, что при обострении хронической обструктивной болезни легких, осложненной хроническим легочным сердцем, у больных преобладает обнаружение в мокроте представителей семейства Enterobacteriaceae, в случаях сочетания хронической обструктивной болезни легких со стабильной ИБС – бактерий семейства Enterobacteriaceae и St. aureus. Уточнен факт вклада в выраженность системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких маркеров латентной инфекции, что подтверждается наличием статистически значимой положительной корреляционной связи между IgG-позитивностью к Chlamydophila pneumonia и уровнями в крови провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α).

В ходе исследования были разработаны оригинальные модели прогнозирования риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких, имеющие высокую информативность. Новизна разработанных автором способов прогнозирования риска формирования сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких подтверждена патентом Российской Федерации на изобретение «Способ

прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких». Автором на основе изучения клинико-генетических данных установлены критерии неблагоприятного течения хронической обструктивной болезни легких. Показано, что комплекс полиморфных генетических маркеров воспаления и ренинангiotензиновой системы значительно связан с неблагоприятным ее течением. Разработаны принципы оптимизации терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких с учетом возможности прогнозирования ее эффективности, используя определение полиморфизмов C-262T гена каталазы и A1166C гена рецептора ангиотензина II типа I при применении тиотропия бромида, а также лозартана в случае наличия легочного сердца.

Достоверность результатов, полученных автором в ходе исследования, не вызывает сомнений.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках комплексно-целевой программы «Хроническая обструктивная болезнь легких: генетические, иммунологические и функциональные критерии прогнозирования течения заболевания и эффективности проводимой терапии» (номер государственной регистрации №01201174980 – ЦМТИС г. Москва). Основные положения диссертации полностью отражены в 63 печатных работах, включая 18 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов докторских исследований на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Итоги исследования представлены на научных конгрессах, всероссийских и региональных конференциях с международным участием.

Научно-практическая значимость диссертации

Результаты диссертационной работы имеют большую научно-практическую значимость. Полученные данные расширяют представления об особенностях коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии, а также о роли системного воспаления и оксидативного стресса в процессах структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы у данной категории больных. Сформулированные на основе результатов исследования модели позволяют с высокой точностью прогнозировать риск формирования сердечно-сосудистой патологии (хроническое легочное сердце, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) у больных хронической обструктивной болезнью легких, что будет способствовать выбору эффективной профилактической тактики их ведения. В ходе исследования у больных хронической обструктивной болезнью легких получены данные, доказывающие существующие различия в эффективности медикаментозной терапии в зависимости о наличия определенных генотипов по полиморфизму C-262T гена каталазы и A1166C гена рецептора ангиотензина II типа I.

Результаты работы внедрены в работу лечебных учреждений г. Астрахани, а также в учебный процесс кафедр медицинской реабилитации, госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Данные результаты могут быть использованы специалистами терапевтического, пульмонологического, кардиологического профиля, а также в качестве обучающего материала на терапевтических кафедрах медицинских вузов.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле, изложена на

320 страницах машинописного компьютерного текста, достаточно иллюстрирована 35 рисунками и 78 таблицами, 4 клиническими примерами. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 6 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, состоящего из 128 иностранных источников и 337 - российских.

Введение содержит сведения об общем состоянии вопроса, раскрывает актуальность проблемы, цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы детально анализируются моменты, касающиеся проблемы структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы, особенностей течения кардиоваскулярной патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких и механизмов ее формировании. Освещается информативность имеющихся на сегодняшний день прогностических показателей у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Во второй главе достаточно четко описывается дизайн исследования, использованные современные методы, представлена подробная и полная характеристика обследуемых групп лиц.

В третьей главе на большом клиническом материале терапевтического отделения городского стационара проанализированы клинико-анамнестические данные госпитализированных больных хронической обструктивной болезнью легких. Подтвержден высокий уровень коморбидности при хронической обструктивной болезни легких, в основном за счет сочетания с сердечно-сосудистой патологией. Установлены корреляционные связи между наличием той или иной коморбидной сердечно-сосудистой патологией и клинико-анамнестическими факторами риска ее развития у больных хронической обструктивной болезнью легких.

В четвертой, пятой, шестой главах приводятся результаты собственных исследований по изучению структурно-функционального состояния сердечно-

сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких при наличии хронического легочного сердца, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии во взаимосвязях с показателями системного воспаления, состояния системы «перекисное окисление липидов - антиоксиданты». Представлены сведения о спектре микробной флоры мокроты и инфицированности *Chlamydophila pneumoniae* у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях сердечно-сосудистой коморбидности. В этих главах, что очень важно, продемонстрированы результаты изучения полиморфизма отдельных генов, продукты которых контролируют цитокиновый, антиоксидантный, липидтранспортный, ренинангiotензиновый звенья патогенеза сердечно-сосудистых нарушений у больных хронической обструктивной болезнью легких, и показана их взаимосвязь с показателями, отражающими процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

В седьмой главе отражены результаты двухлетнего наблюдения за эффективностью медикаментозной терапии в условиях реальной клинической практики у больных хронической обструктивной болезнью легких, в том числе с использованием блокаторов рецепторов ангиотензина II, в группах пациентов, имеющих различные генетические полиморфизмы. Продемонстрировано влияние полиморфизмов C-262T гена каталазы и A1166C гена рецептора ангиотензина II типа I на результативность терапии.

В восьмой главе представлены разработанные с помощью метода логистической регрессии прогностические модели вероятностного риска формирования хронического легочного сердца, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии. Приводятся так же результаты отдаленного пятилетнего наблюдения за больными хронической обструктивной болезнью легких, по результатам которого автору удалось установить генетические маркеры риска неблагоприятного течения заболевания.

В разделе «Обсуждение» логично и последовательно подведены итоги работы и систематизированы наиболее значимые результаты диссертационного исследования.

Выводы и рекомендации соответствуют поставленным задачам, основным положениям диссертации и существу выполненной работы, основываются на глубоком анализе материалов исследования, полученных и обработанных с использованием современных достоверных методов.

Опубликованные работы и автореферат в полной мере отражают основные положения диссертации.

Диссертация соответствует указанной специальности: 14.01.04 – Внутренние болезни.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Уклистой Татьяны Ароновны нет.

В целом, положительно оценивая диссертационную работу, хотелось бы задать автору следующий вопрос: по результатам ретроспективного этапа работы не все больные с хронической обструктивной болезнью легких являлись курильщиками, какие факторы риска хронической обструктивной болезни легких они имели? Каков процент курящих лиц был среди обследованных пациентов на втором этапе?

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Уклистой Татьяны Ароновны «Сердечно-сосудистая патология при хронической обструктивной болезни легких: особенности формирования, прогнозирование, пути оптимизации лечения» является завершенным научно-квалификационным трудом, выполненным на высоком уровне.

По актуальности решенной проблемы, объему исследуемого материала, методическому уровню, научной и практической значимости диссертационная

работа Уклистой Татьяны Ароновны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
14.01.25 – Пульмонология

Адрес: 119435, Москва,
ул. Большая Пироговская,
д. 2, стр. 4
Тел. 89166764545,
E-mail: dvoretski@mail.ru

Дворецкий Леонид Иванович

