

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Шварца Юрия Григорьевича на диссертационную работу Уклистой 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

Распространенность коморбидной патологии является реальностью сегодняшнего дня. Установлено существенное превышение частоты встречаемости кардиоваскулярной патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких по сравнению с популяционными показателями. Уточнение механизмов формирования сердечно-сосудистой патологии (в том числе роли инфекционного обострения, системной воспалительной реакции, оксидативного стресса) в случае ее сочетания с хронической обструктивной болезнью легких, описание ее клинических фенотипов, возможностей прогноза нуждается в дальнейшем изучении. Необходимость использования интегрального подхода к проблеме фенотипов при хронической обструктивной болезни легких диктуется влиянием на их формирование не каких-либо отдельно взятых факторов, а их совокупности, степени их количественных и качественных величин. Изучение роли генетических нарушений при коморбидной патологии, а также в успешности медикаментозной терапии при различных заболеваниях в последнее десятилетие приобретает повышенный научный интерес.

Таким образом, дальнейшая разработка проблемы оптимизации прогнозирования характера течения и эффективности терапии хронической обструктивной болезни легких на основе использования интегральной оценки с включением изучения полиморфизма конкретных генов заслуживает одобре-

ния, является весьма актуальной и соответствует международным тенденциям.

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

Представленная работа выполнена 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.

Идея исследования сердечно-сосудистой коморбидности при хронической обструктивной болезни во взаимосвязях с системным воспалением, оксидативным стрессом базируется на теоретических знаниях о механизмах сопряженности этих патогенетических процессов и возможной роли их генетической детерминации. Основная клиническая часть работы включала 190 человек, которые были рандомизированы на группы: больные изолированной хронической обструктивной болезнью легких, имеющие сочетание хронической обструктивной болезни легких с ишемической болезнью сердца, хронической обструктивной болезни легких с артериальной гипертонией, изолированной ишемической болезнью сердца, изолированной артериальной гипертонией и практически здоровые лица. Алгоритм диагностики нозологических форм, в целом, соответствовал международным классификациям, и включал современные клиничко-инструментальные и лабораторные методы. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в условиях специализированной лаборатории с привлечением квалифицированных специалистов. В диссертационном исследовании использовались также данные ретроспективного анализа 534 архивных медицинских карт больных с хронической обструктивной болезнью легких, находившихся на лечении в городской клинической больнице, и проспективного наблюдения в течение двух и пяти лет за

26 и 24 больными с хронической обструктивной болезнью легких, соответственно. Результаты исследования оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа, которые характеризовались разнообразием и позволили получить достоверные результаты. Методический уровень работы соответствует ее цели и поставленным задачам.

Научная новизна и достоверность положений, выводов и рекомендаций

Автором диссертационного исследования осуществлен интегральный подход к оценке состояния сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Представлена сравнительная характеристика результатов исследования микробного спектра мокроты, уровня противохламидиозных антител в крови у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия той или иной сердечно-сосудистой патологии.

В работе подробно изучены у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией взаимосвязи уровней в крови провоспалительных цитокинов, малонового диальдегида, активности каталазы, наличия в крови антител к *Chlamydomphila pneumonia* с параметрами, характеризующими выраженность бронхообструкции, гипоксии, состояние структурно-функционального состояния сердца (по данным эхокардиоскопии), микроциркуляции (по данным лазерной доплеровской флуометрии), вариабельности ритма сердца (по данным суточного мониторирования ЭКГ), показателями суточного мониторирования артериального давления. Характер полученных корреляционных связей подвергнут сравнительной оценке в зависимости от характера сердечно-сосудистой патологии.

Научная новизна работы обусловлена и тем, что впервые у жителей Астраханской области больных хронической обструктивной болезнью легких проведено комплексное генетическое изучение частоты встречаемости отдельных генотипов по полиморфизмам генов, кодирующих синтез белков,

участвующих в патогенезе как хронической обструктивной болезни легких, так и сердечно-сосудистых заболеваний. Представлены установленные у больных хронической обструктивной болезнью легких наиболее существенные корреляционные связи результатов генотипирования и показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

В работе обоснована возможность применения нового подхода к прогнозированию формирования сердечно-сосудистой патологии, неблагоприятного течения заболевания и эффективности стандартной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких на основе моделей, полученных методами математического анализа.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором, соответствуют полученным результатам, достаточно аргументированы, четко сформулированы, основаны на достоверных статистических данных и полностью отражают решение поставленных задач.

Автором опубликовано 63 печатных работы, в том числе 18 в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Результаты исследования широко обсуждены на всероссийских научных конференциях и конгрессах. По теме диссертации автором получен патент Российской Федерации на изобретение от 26.05.2017 «Способ прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких».

Научно-практическая значимость диссертации

Проведенный анализ диссертационной работы позволяет рассматривать ее как научное исследование, в котором решаются важные теоретические и практические проблемы.

Полученные автором результаты исследования существенно дополняют представления клиницистов о патогенетической значимости латентной

инфекции, системного воспаления, оксидативного стресса в формировании коморбидной сердечно-сосудистой патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Выполненная работа свидетельствует о необходимости внедрения в практическую деятельность врача при ведении больных с хронической обструктивной болезнью легких комплексного подхода к оценке выявления факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, включая как известные традиционные, так и изученные автором, в частности показатели вариабельности ритма сердца, полиморфизм генов провоспалительных цитокинов, ренин-ангиотензиновой системы. Полученные с использованием бинарной логистической регрессии модели позволяют с высокой точностью прогнозировать вероятностный риск формирования наиболее часто встречаемой сердечно-сосудистой патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Практическая ценность проведенного исследования связана и с возможностью совершенствования подходов к лечебному процессу у больных хронической обструктивной болезнью легких. На основании полученных автором данных предложено генотипирование полиморфизмов С-262Т гена каталазы и А1166С гена AGT2R1 для определения прогнозирования эффективности стандартной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Оценка качества оформления работы

Диссертация изложена на 320 страницах. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», шести глав собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический список содержит 465 источников литературы: 337 отечественных, 128 зарубежных. Следует отметить высокое качество представленных рисунков (35) и таблиц (78), по-

казательные клинические примеры, что значительно облегчает восприятие материала. В целом, диссертация написана лаконичным научным языком, адекватно применяются научные термины.

Введение, согласно требованиям, содержит сведения об актуальности исследования, степени разработанности темы, научной новизне, теоретической и практической значимости, методологии и методах исследования, включает основные положения диссертации, выносимые на защиту, данные о степени достоверности и апробации работы. Цель и задачи сформулированы грамотно и корректно.

Обзор литературы изложен на 48 листах. Представлены, в основном за последние 10 лет, подробные и современные эпидемиологические данные о хронической обструктивной болезни легких и ее коморбидных вариантах, о структурно-функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидной патологии, роли системного воспаления, оксидативного стресса, ренин-ангиотензиновой системы, инфекционных и генетических факторах, участвующих в формировании кардиоваскулярных нарушений. Освещены имеющиеся тенденции в разработке прогностических критериев характера течения хронической обструктивной болезни легких.

Во второй главе подробно и полно представлена характеристика вошедших в исследование пациентов, этапы и методы исследования.

Описание результатов собственных исследований разделено на отдельные главы. В самом начале приведены данные о частоте, характере, гендерных отличиях зарегистрированной сердечно-сосудистой патологии у госпитализированных больных хронической обструктивной болезнью легких. Автором определены клиничко-инструментально-лабораторные особенности, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы в сопоставлении с данными, отражающими изменения в иммунной, антиоксидантной защите, вовлеченных в патогенез сердечно-сосудистых расстройств, у больных хронической обструктивной болезнью в сочетании с легочным сердцем, ишеми-

ческой болезнью сердца, артериальной гипертонией. Изучены на основе динамического многолетнего наблюдения возможности использования генетических маркеров в качестве предикторов формирования кардиоваскулярных событий и эффективности проводимой стандартной терапии.

В заключительной части диссертации детально обсуждаются результаты исследования, проводится их анализ и сопоставление с литературными данными.

Диссертация соответствует специальности: 14.01.04 – Внутренние болезни.

Автореферат диссертации изложен на 40 страницах и полностью отражает содержание работы.

Замечания

Принципиальных замечаний при анализе диссертационной работы нет.

Возникшие в ходе оппонирования работы вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку работы:

1. Почему для медикаментозной терапии больных с хронической обструктивной болезнью легких, осложненной легочным сердцем, был выбран именно лозартан?
2. Насколько экономически целесообразно использовать в практическом здравоохранении предложенные Вами прогностические модели?

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» яв-

