

ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора кафедры пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Хренова Александра Андреевича на диссертационную работу Пивоваровой Оксаны Анатольевны на тему «Клинико-патогенетические аспекты формирования респираторных нарушений при сахарном диабете и пути их метаболической коррекции», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет Д 01.010.02 при Донецком национальном медицинском университете имени М. Горького по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность темы.

Состояние здоровья населения большинства стран европейского региона определяют хронические неинфекционные болезни. Согласно данным ассамблеи ВОЗ к трем основным неинфекционным заболеваниям с 2000 года был отнесен сахарный диабет, вследствие его значительного влияния на формирование общей летальности. Сахарный диабет стал одной из важнейших медико-социальных проблем современного общества, что обусловлено, с одной стороны, высокими показателями распространенности и заболеваемости диабетом, а с другой стороны, высокой частотой развития хронических инвалидизирующих осложнений этой болезни.

На актуальность этой проблемы для многих регионов в последнее время указывают многие ученые. Сахарный диабет ухудшает течение соматических заболеваний. Пневмонии у больных сахарным диабетом отличаются распространенностью воспалительного процесса, тяжелым течением и значительной склонностью к осложнениям в виде развития плеврита в 37,2%, абсцедирования - в 56,3%. Сочетание пневмонии и сахарного диабета в 43,6% случаев является наиболее частой причиной смерти. В условиях инсулиновой недостаточности

(при экспериментальном сахарном диабете) были установлены некоторые признаки снижения внутриклеточного синтеза сурфактанта. Но в существующих работах не нашли достаточного отражения исследования причины изменений сурфактантных свойств легких при сахарном диабете. Требуется дальнейшего изучения вопрос функционального состояния мукоцилиарной системы в условиях хронической гипергликемии. Остается нераскрытым вопрос ультрамикроскопических изменений легочной ткани при сахарном диабете 1 и 2 типов. В этом плане диссертационная работа Пивоваровой О.А. представляет научный и практический интерес, так как посвящена решению данных вопросов.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа основана на анализе результатов обследования 120 больных с сахарным диабетом 1 и 2 типа, 48 практически здоровых лиц с целью получения нормативных показателей. В качестве экспериментального объекта стрептозотоцинового диабета соискатель использовала 47 самцов белых крыс линии Wistar и 43 особи контрольной группы.

Для решения поставленных целей и задач исследования автор применила комплексный методологический подход, который включал современные высокоинформативные общеклинические методы; анкетный скрининг симптомов поражения дыхательной системы; клинико-биохимические исследования крови, инструментальные методы, гистологическое и ультрамикроскопическое исследования; компьютерный анализ полученных данных.

Объем использованных методов исследования достаточен для решения поставленных в диссертации задач.

Научная новизна полученных результатов.

Диссертантом приведено теоретическое обобщение и предложено новое решение актуальной научной задачи – предотвратить энергозависимые патологические изменения со стороны дыхательной системы у пациентов с сахарным диабетом.

Впервые научно обоснована комплексная система мероприятий, которая направлена на улучшение показателей энергетического метаболизма и нормализацию активности ключевых митохондриальных ферментов.

Впервые изучено состояние мукоцилиарной системы у больных сахарным диабетом, установлена взаимосвязь клинических, биохимических, функциональных показателей и влияние их на формирование мукоцилиарной недостаточности.

Впервые на основании комплексного клинико-функционального исследования мукоцилиарной системы у больных сахарным диабетом выявлены особенности функционирования основных параметров, обеспечивающих деятельность МЦК – трахеобронхиального секрета, дана оценка его состава и влияние на выраженность респираторных симптомов у пациентов.

Впервые на основании проведенных исследований изучена ультраструктурная дезорганизация митохондрий под влиянием воспалительного процесса в дыхательной системе обусловленного воздействием гипергликемии.

На основании экспериментальных данных, автор впервые определила ультраструктурные и морфометрические преобразования дыхательной системы под влиянием высокого уровня гликемии и установила общие закономерности тканевой реорганизации бронхиального дерева и легочной ткани в условиях экспериментальной гипергликемии.

Практическое значение работы.

Комплексная оценка представленных параметров функционирования бронхиальной и легочной систем предполагает более глубокое и всестороннее изучение особенностей течения заболевания у больных с нарушением углеводного обмена, позволяя осуществлять раннюю диагностику морфофункциональных нарушений и следить в динамике за ходом восстановительных процессов в воздухоносных путях.

Результаты исследований дают возможность судить о характере морфофункциональных изменений бронхиальной слизистой и нарушении функционирования мукоцилиарного клиренса у больных сахарным диабетом. Получен-

ные данные диктуют необходимость включения данного диагностического комплекса в схему обследования пациентов, что имело бы существенное значение для выбора адекватной терапии, оценки ее эффективности, определения прогноза течения заболевания.

Главное практическое значение данной диссертационной работы состоит в оптимизации подходов к определению нарушений дыхательной системы у больных сахарным диабетом на раннем этапе. На основе выявленных данных разработан комплекс клинических критериев, коррелирующих с данными лабораторных и функциональных методов диагностики мукоцилиарной недостаточности у больных сахарным диабетом.

Комплексная оценка клинических, лабораторных и функциональных показателей несостоятельности мукоцилиарной системы при хронической гипергликемии определяет возможность коррекции мукоцилиарной недостаточности у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов.

Данные, полученные в процессе выполнения работы, внедрены в практику лечебных учреждений: ГУ ЛНР Луганской республиканской больницы № 2 (поликлиническое отделение, терапевтическое отделение); ГУ ЛНР Луганской городской поликлиники № 9 (дневной терапевтический стационар); ГУ ЛНР Луганской городской многопрофильной больницы №8 (терапевтическое отделение); ГУ ЛНР «Специализированной железнодорожной больницы» (терапевтическое отделение), а также в педагогический процесс ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» (кафедра внутренней медицины ФПО, кафедра внутренней медицины, эндокринологии, пульмонологии и аллергологии).

Структура диссертации.

Диссертационная работа Пивоваровой О.А. построена по классическому типу, изложена на 394 страницах компьютерного текста. Состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 10 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов,

выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 647 ссылок (из них 538 латиницей), иллюстрирована 110 рисунками и 54 таблицами.

Во введении четко определена актуальность поставленной проблемы.

Цель сформулирована логично, согласно ей поставлены задачи.

В главе литературного обзора, которая написана по классической схеме, в логической последовательности предоставляются современные взгляды на основные патофизиологические механизмы формирования патологии со стороны дыхательной системы при сахарном диабете. Также представлен обзор основных факторов, активирующих данные патофизиологические реакции, которые исследуются в дальнейшей работе.

Подводя итог аналитического обзора, автор приходит к выводу о недостаточно полном и четком освещении поставленной проблемы, а также об отсутствии на сегодняшний день единого общепризнанного взгляда на множество факторов, которые могут провоцировать запуск целого ряда патологических процессов, результатом чего может стать развитие митохондриальных нарушений.

В конце обзора сделан вывод о нерешенных вопросах в этом направлении исследований и отсутствие юридически регламентированного стандарта проведения исследований.

В разделе «Материалы и методы исследования» приведена подробная клиническая характеристика обследованных больных с сахарным диабетом, которым была проведена коррекция выявленной патологии в условиях гипергликемии.

В данной главе подробно изложены методики скрининг-обследования, изучения функционального состояния мукоцилиарной системы трахеобронхиального дерева, степени активности основных митохондриальных ферментов и энерготропной терапии.

Использованные при исследовании методы актуальны, современны, высокоинформативны и подчеркивают емкость научной работы, что соответствует целям и задачам исследования.

В работе достаточно широко представлены статистические методы, которые в полной мере позволяют провести сравнительную характеристику исследуемых групп и обосновать полученные выводы.

Раздел комплексной анкетной скрининг-диагностики патологии дыхательной системы у больных с сахарным диабетом посвящен анализу проведенного анкетирования больных для ранней диагностики заболеваний воздухоносных путей при сахарном диабете.

Анализ полученных результатов проведен тщательно, грамотно, последовательно, с применением адекватных методов статистической обработки материала.

Автор приходит к выводу, что респираторные симптомы, такие как кашель и одышка в опрошенной категории имеют распространенный характер и их частота встречаемости увеличивается с возрастом и уровнем гликемии.

В разделе, характеризующем оценку функционального состояния мукоцилиарной системы у больных с сахарным диабетом, автор детально описывает и анализирует время экспекторации в исследуемых группах и сопоставляет полученные данные с длительностью воздействия, уровнем гипергликемии, интенсивностью воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве.

В данном разделе автором также представлены результаты частоты встречаемости нарушений мукоцилиарного транспорта у больных с сахарным диабетом 1 и 2 типа.

Используя современные методы статистической обработки полученных данных, автор проводит их тщательную сравнительную характеристику, позволяющую получить обоснованные и корректные выводы.

В разделе, посвященном изучению цитологического состава трахеобронхиального секрета, проводится тщательный анализ макро- и микроскопической характеристики трахеобронхиального секрета.

В данном разделе наглядно, с использованием графиков и современных показателей статистической достоверности, продемонстрировано, что развитие воспалительного процесса в трахео-бронхиальном дереве нарушает механизмы неспецифической защиты дыхательной системы у пациентов с сахарным диабетом.

При исследовании клеточного состава жидкости бронхоальвеолярного лаважа, автором установлены изменения в системе местной защиты бронхов и легких, проявляющиеся изменением количественных показателей, метаболической и функциональной активностью клеток бронхоальвеолярного пространства.

Раздел, характеризующий проведенный эндоскопический анализ состояния слизистой бронхов у больных с сахарным диабетом, позволяет автору выявить хронические вялотекущие нарушения в трахеобронхиальном дереве, а учитывая данные статистического анализа, установить основные причинные факторы.

В разделе, характеризующем состояние энзиматического митохондриального статуса при сахарном диабете, автором выявлено энергодефицитное состояние митохондрий. Статистически доказано пролонгированное воздействие гипергликемии на функциональные параметры митохондрий в бронхолегочной системе. Установленные изменения автор подтвердила ультрамикроскопическими и стереометрическими данными в эксперименте.

Заключительный раздел «Анализ и обобщение результатов исследований» написан в классическом стиле с использованием последних данных отечественной и зарубежной литературы и в сопоставлении полученных результатов, на основании чего сформулированы интересные патогенетические концепции, объясняющие основные патологические процессы, участвующие в формировании функциональных нарушений дыхательной системы при сахарном диабете, что позволило применить соответствующую патогенетическую терапию.

Диссертация иллюстрирована 110 рисунками и 54 таблицами.

Адекватность избранных современных методов исследования, проведенный статистический анализ позволили автору получить достоверные результа-

ты, которые нашли свое отражение в выводах и практических рекомендациях. Выводы полностью раскрывают цели и решают задачи исследования.

Практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенных исследований, являются важными для практического применения при обследовании пациентов с сахарным диабетом для ранней диагностики бронхолегочных нарушений и путей их терапевтической коррекции.

Таким образом, все разделы диссертационной работы полноценны и направлены на обоснование и достижения цели.

Рекомендации по использованию результатов исследования в практике.

Обоснованность выводов делает целесообразным использование и внедрение результатов работы в практику терапевтических, эндокринологических отделений, лечебно-профилактических учреждений, оказывающих помощь больным с различными нарушениями углеводного обмена.

Полнота изложения результатов в опубликованных работах.

Результаты исследования отражены в учебно-методическом пособии «Диагностическая программа для раннего выявления метаболического поражения респираторной системы у больных сахарным диабетом». По теме работы опубликовано 38 печатных работ, из них в изданиях, рекомендованных ВАК Украины – 18, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации – 3, рекомендованных ВАК ЛНР – 2, рекомендованных ВАК Белоруссии – 1, в материалах съездов, конференций, тезисов докладов – 12.

Работа полностью соответствует структуре и содержанию диссертации.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. У всех наблюдаемых Вы регистрировали статистически значимый уровень зависимости пристеночной раздельной рН-метрии от уровня ИАЭ во всех зонах воздухоносных путей.

Чем по Вашему мнению вызваны подобные изменения у пациентов с сахарным диабетом?

2. В Вашей работе выявлено, что у пациентов с СД 1 и 2 типов присутствует угнетение клеточного метаболизма лимфоцитов в виде снижения уровня активности СДГ (АСДГ).

Какова практическая ценность данного научного результата?

3. На основании проведенных Вами исследований, с Вашей точки зрения, стоит ли выделить в МКБ осложнения со стороны легких и нижних дыхательных путей, возникающих при СД в отдельную рубрику?

Недостатки диссертации и автореферата по их содержанию и оформлению.

Принципиальных замечаний по диссертации Пивоваровой О.А. нет, но следует указать, что в работе встречается слишком детальное описание статистических данных, некоторых общепринятых методик, используемых в исследовании.

Выводы чрезмерно детализированы, и хотя в полном объеме отражают суть проведенной работы, но перенасыщены показателями, что затрудняет их восприятие.

Необходимо подчеркнуть, что перечисленные замечания и поставленные автору вопросы не уменьшают научной значимости исследования и носят дискуссионный характер.

Заключение о соответствии диссертации требованиям, предъявляемым к ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертационная работа Пивоваровой Оксаны Анатольевны «Клинико-патогенетические аспекты формирования респираторных нарушений при сахарном диабете и пути их метаболической коррекции», выполненная под руко-

водством Колчина Ю.Н., и представленная на соискание научной степени доктора медицинских наук, является актуальным и завершённым научным исследованием, которое решает важнейшую задачу в терапии и эндокринологии - комплексные подходы к ранней диагностике и лечению препаратами метаболического действия пациентов с сахарным диабетом.

По своей актуальности, новизне, важными в научном и практическом отношении результатам диссертационная работа Пивоваровой Оксаны Анатольевны «Клинико-патогенетические аспекты формирования респираторных нарушений при сахарном диабете и пути их метаболической коррекции», полностью отвечает требованиям, а её автор заслуживает научную степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры пропедевтики внутренней медицины
Медицинской академии имени С.И. Георгиевского
(структурное подразделение) Федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Крымский
федеральный университет имени В.И. Вернадского»,
Заслуженный деятель науки и техники Автономной
республики Крым, Лауреат премии Автономной
республики Крым

Хренов А.А.

