

**ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертацию Ляшенко Елены Григорьевны на тему
«ХРОНИЧЕСКАЯ ПЫЛЕВАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ
ЛЕГКИХ У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ,
АССОЦИИРОВАННАЯ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ:
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ, ЛЕЧЕНИЕ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ПРОГНОЗ»,
представленную к защите на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни**

Актуальность темы исследования

На долю пылевых заболеваний легких приходится до 40% всех случаев профессиональной патологии. Наибольшее количество горнорабочих угольных шахт Донбасса трудятся в условиях постоянного воздействия фиброгенной пыли и аэрозолей.

Особенностью пылевой патологии легких является молодой возраст больных, постепенное начало, прогрессирование легочной недостаточности и формирование легочное гипертензии.

Лечение пылевой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) наиболее часто сводится к традиционному назначению бронхолитиков короткого или продленного действия, муколитиков, ингаляционных кортикоидов, реже – метилксантинов и системных глюкокортикоидов. В своем большинстве эти меры позволяют улучшить бронхиальную проходимость и пролонгировать период ремиссии, что в какой-то мере позволяет тормозить темпы прогрессирования бронхообструктивного синдрома. Вместе с тем, отсутствуют методы эффективного системного воздействия, позволяющие влиять на ряд глобальных патогенетических механизмов формирования / прогрессирования ХОБЛ пылевой этиологии, такие, как локальное и системное воспаление, гипоксию, микроциркуляторные нарушения, легочную гипертензию, патологическую тромбоагрегацию. При этом целый ряд механизмов патогенеза остаются неизученными в контексте их влияния

на процессы прогрессирования легочной патологии. К таковым относится и дислипидемия, которую в классическом понимании всегда соотносят с патологией сердечно-сосудистой системы и атеросклероза, забывая о тесной взаимосвязи с оксидативным стрессом и системным воспалением.

Тема диссертационного исследования Ляшенко Е.Г. является актуальной для современной внутренней медицины, поскольку посвящена изучению механизмов формирования респираторно-метаболической синдропии, выяснению особенностей клинического течения, разработке немедикаментозных направлений коррекции, изучению качества жизни и прогноза.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Автором емко сформулирована цель исследования. На основании изучения комплекса базовых патогенетических механизмов, предикторов развития, современных методов диагностики, автор изучил динамику респираторных и не респираторных проявлений пылевой ХОБЛ с дислипидемией, обосновал и провел сравнительную оценку применения в комплексном лечении гипербарической оксигенотерапии (ГБО) и гипокси-гиперокситерапии (ГГТ), оценил их эффективность в процессе продолжительного периода наблюдения, установил влияние такой терапии на параметры качества жизни.

Диссидентант сформулировал задачи исследования. Для их решения соискателем использован разносторонний комплексный набор современных методов исследования, в том числе клинические, лабораторные, инструментальные, прогностические, социологические и статистические.

Научные положения, изложенные в диссертационном исследовании, являются полностью обоснованными, поскольку базируются на достаточной клинической выборке.

Для установления частоты развития пылевой ХОБЛ автором проспективно и ретроспективно (по данным анализа историй болезни и

архивного материала) проанализированы результаты обследования 1032 мужчин, страдающих ХОБЛ. Из общей когорты лиц с ХОБЛ в исследование включен 361 (34,9%) больной ХОБЛ, из них 132(36,6%) пациентов пылевой ХОБЛ с дислипидемией и 129(35,7%) – с не пылевой формой заболевания и дислипидемией.

Верификация диагноза ХОБЛ и оценка степени тяжести проводилась в соответствии с критериями GOLD. Наличие ХОБЛ было подтверждено анамнестически и инструментально (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1)/функциональная жизненная емкость легких $<70\%$, прирост $\text{ОФВ}_1 < 12\%$ и < 200 мл при проведении пробы с бета-2 агонистом.

Критериями включения были: мужчины в возрасте от 35 до 65 лет; для больных с пылевой ХОБЛ стаж работы в подземных условиях 10 и более лет; гипер-/дислипидемия; согласие участвовать в клиническом исследовании; установленный диагноз ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD (2017); ХОБЛ 2-й и 3-й стадий заболевания в фазе обострения; 2 и более признака обострения.

Диссидентом четко сформулированы критерии исключения/не включения: послеинфарктные пациенты; стенокардия напряжения функционального класса 3-4; наличие в анамнезе/статусе бронхиальной астмы, бронхоспастической болезни, туберкулеза легких, онкологических заболеваний, тромбоэмболии ветвей легочной артерии, клаустрофобии (для больных подгрупп ГБО); аллергический/гипертрофический ринит; признаки декомпенсации легочного сердца; пациенты, не способные правильно выполнять дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания; тяжелая почечная/печеночная недостаточность; не контролируемая артериальная гипертензия; сердечная недостаточность III-IV функционального класса; безуспешное лечение ингаляционными или системными кортикоステроидами в течение 3-х предшествующих месяцев.

В зависимости от наличия или отсутствия пылевого этиологического фактора ХОБЛ, больные были разделены на группу А (пациенты с пылевой

ХОБЛ) и группу Б с не пылевой ХОБЛ. Представители группы А, методом случайной выборки были распределены в 3 подгруппы, гомогенные по полу (все мужчины) ($\chi^2=0,06$, $p=0,97$), возрасту ($t=0,15$, $p=0,86$), длительности и тяжести заболевания ($t=0,45$, $p=0,34$ и $\chi^2=0,52$, $p=0,30$ соответственно). 1а подгруппа ($n=45$) включала пациентов, которые получали только базисную терапию продленным бета-2 агонистом тиотропием бромидом и при необходимости ингаляционным кортикостероидом беклометазоном дипропионатом. 2а ($n=44$) подгруппа получала аналогичное базисное лечение, но с проведением сеансов ГБО. За подгруппа ($n=43$) получала такое же медикаментозное лечение, но с ГГТ. 4а подгруппа состояла из 40 условно здоровых мужчин аналогичного возраста.

Представители группы Б методом случайной выборки были распределены также в 3 подгруппы наблюдения, статистически однородные по полу (все мужчины) ($\chi^2=0,03$, $p=0,97$), возрасту ($t=0,10$, $p=0,91$), длительности и тяжести заболевания ($t=0,30$, $p=0,50$ и $\chi^2=0,43$, $p=0,38$ соответственно).

1б ($n=44$) подгруппа включала пациентов, которые получали только базисную терапию продленным бета-2 агонистом тиотропием бромидом и при необходимости ингаляционный кортикостероид беклометазон дипропионат. 2б ($n=42$) подгруппа получала аналогичное базисное лечение, но с проведением сеансов ГБО. 3б подгруппа ($n=43$) получала такое же медикаментозное лечение с ГГТ. 4б подгруппа состояла из 40 условно здоровых мужчин аналогичного возраста. При необходимости все пациенты использовали короткодействующий бета-2 агонист сальбутамол в режиме «по требованию».

Все пациенты получали ингибиторы ГМГ-Ко редуктазы в суточной дозе 20-40 мг по аторвастатину.

Далее целесообразно кратко остановиться на разделах диссертационной работы. Обзор литературы изложен простым научным языком. В подразделе

1.1 изложены медико-социальные вопросы ХОБЛ. В подразделе 1.2 представлены механизмы негативного воздействия угольной пыли на респираторные и не респираторные органы. Подробно рассмотрены механизмы фиброобразования, иммуногенеза, мутагенеза и онкогенеза под воздействием угольной пыли. Представлена подробная характеристика различных гипотез формирования пылевой легочной патологии. Автором подчеркивается мысль о том, что механизмы воздействия угольной пыли определяют три специфические особенности: частоту поражения респираторного тракта, генез обструктивного синдрома, условия необратимости течения заболевания. Подраздел 1.3 посвящен вопросам сравнительной эффективности и безопасности бронхолитических средств, применяемых в лечении ХОБЛ. Здесь рассмотрены вопросы как монотерапии, так и комбинированного бронхолитического лечения. В подразделе 1.4 изложены вопросы эффективности и безопасности глюокортикоидных гормонов, а также использования их комбинированного использования с бронхолитиками. Автором подчеркивается, что большинство рандомизированных клинических исследований по проблеме ХОБЛ, свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов и числа обострений заболевания, улучшении качества жизни больных при длительном использовании ингаляционных кортикоステроидов. Показано также, что назначение их снижает риск госпитализации и улучшает выживаемость. В подразделе 1.5 рассмотрены вопросы терапии гипоксии и возможностей использования ГБО. Сискателем акцентируется внимание на том, что задачами терапии обострения ХОБЛ являются выяснение и устранение причин обострения, снижение нагрузки на респираторный аппарат (повышение проходимости дыхательных путей), уменьшения явлений гипоксии, повышение силы и выносливости дыхательной мускулатуры, мобилизация и удаление бронхиального секрета, оптимизация качества жизни. В подразделе 1.6 изложены вопросы и обоснование применения при пылевой ХОБЛ ГГТ как

одного из инновационных немедикаментозных методов лечения и профилактики. Рассматриваются преимущества и недостатки интервальной нормобарической гипокситерапии и ГГТ. Обзор литературы по этому направлению выполнен особенно детально и скрупулёзно. Вопросы развития гипоксии и противодействие ей рассмотрены с множества патогенетических позиций (состояния легочной вентиляции, микроциркуляции, бронхопроводимости). В подразделе 1.7 сконцентрирован интересны и изложен познавательный материал относительно такого явления как «кислородотоксичность». Данный материал является ценным, поскольку позволяет понять не только позитивную, но и обратную, негативную сторону лечения кислородом. В частности, автором подчёркивается, что токсичность кислорода в основном рассматривается как результат формирования свободных кислородных радикалов (СКР) в количествах, которые имеющиеся в тканях антиоксиданты нейтрализовать уже не способны. Молекулярный кислород сам по себе не токсичен и лишь умеренно активен. Однако после химической редукции последовательным добавлением электронов он формирует высокоактивные СКР. Основными источниками повышенной продукции СКР под действием гипероксии служат цепочка митохондриального транспорта электронов и система транспорта связанных с цитохромом Р450 электронов эндоплазматического ретикулюма. Повреждающее воздействие СКР на ткани в основном включает три клеточных компонента: нуклеиновые кислоты, протеины и липиды мембран. Представлены фазы его негативного влияния – латентная, острой экссудации, пролиферации и склероза. Это подчеркивает нецелесообразность длительного и непрерывного применения ГБО в лечении хронических гипоксических состояний и, обосновывает прерывистое его применение и чередование с нормоксией – лечения, положенного в основу ГГТ. Фактическим здесь автор подводит патофизиологическую базу и обосновывает предпочтение ГГТ в лечении

гипоксических состояний, обусловленных пылевыми и не пылевыми заболеваниями легких. Подраздел 1.8 «Роль гипокси-гиперокситерапии в механизмах регуляции кардиореспираторных функций у больных ХОБЛ с дислипидемией» посвящен рассмотрению вопросов формирования механизмов адаптации к гипоксии. В частности, автором указывается на то, что «Результатом адаптации является изменения, направленные на поддержку синтеза макроэргов на максимально высоком уровне. В первую очередь, это достигается за счет увеличения числа митохондрий, митохондриальных крист и ферментов в клетках многих тканей, а также повышением активности ферментов цикла Кребса и пентозофосфатного шунта», что с патогенетической точки зрения позволяет связать респираторные, метаболические и липидные процессы в единый взаимосвязанный комплекс. Диссертант сформулировал основные эффекты прерывистой гипоксии, которые проявляются в виде активации функции систем транспорта кислорода; гипервентиляции легких, увеличении минутного объема сердца; системной и локальной (венечные артерии, система легочной артерии) артериальной вазодилатации, снижении системного давления, сужении тонуса артерий; мобилизации симпатоадреналовой и гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой систем; выделении катехоламинов за счет активации их синтеза; активации клеточные энергетических и пластических резервов; уменьшении массы тела и увеличении физической и психической активности.

Раздел 2 («Материал и методы исследования») содержит два подраздела. В подразделе 2.1 изложена подробная характеристика пациентов, критерии включения/исключения, рандомизация в группы и подгруппы наблюдения, описаны критерии постановки диагноза ХОБЛ. В качестве контроля использованы показатели у практически здоровых людей аналогичного пола и возраста. Следует отметить, что в качестве группы контроля автором использованы показатели у больных с не пылевым вариантом заболевания.

Автором представлены этапы исследования, их цели и назначение. Приведена подробная характеристика базисной патогенетической терапии с указаниями дозировок лекарственных средств, кратности их приема и длительности. Рассмотрены вопросы безопасности лечения. В начале подраздела 2.2 приведена скрупулёрная характеристика методов исследования и лечения с указанием лечебно-диагностической аппаратуры. Все методы исследования современные и адекватны поставленным задачам. В этом же подразделе представлены критерии анализа эффективности лечения, оценивания качества жизни и статистические методы.

Раздел 3 «КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ» посвящен клиническим, лабораторным и инструментальным результатам обследования больных, а также здоровых на начальном этапе проведения исследования.

Раздел 4 «ВОСПАЛЕНИЕ КАК БАЗОВЫЙ МЕХАНИЗМ САМОПОДДЕРЖАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ» посвящен изучению лабораторных признаков, характеризующих системное воспаление у обследуемой категории больных. Системное воспаление и ХОБЛ довольно хорошо изучено, однако в данной работе эта проблема подается в ракурсе воздействия ГБО и ГГТ. Полученные параметры сравниваются с аналогичными у больных с не пылевым вариантом заболевания. Автор резюмирует, что у больных пылевой ХОБЛ нарушен воспалительно-противовоспалительный баланс в сторону гиперактивации системной воспалительной реакции и вторичного существенного угнетения противовоспалительной защиты. У больных не пылевой ХОБЛ аналогичный дисбаланс выражен в значительно меньшей степени. Установлена достоверная зависимость активности системной

воспалительной реакции от возраста, частоты и тяжести обострений пылевой ХОБЛ и длительности контакта с угольной пылью. Традиционное лечение продленными ингаляционными бета-2 агонистами и кортикостероидами не оказывает достоверно сдерживающего противовоспалительного эффекта, что приводит к хронизации воспалительной реакции.

Раздел 5 «РОЛЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ» представлена подробная патофизиологическая характеристика роли свободного окисления в процессах хронизации ХОБЛ. Показано, что у больных пылевой ХОБЛ развивается тяжелый дисбаланс оксидантно-антиоксидантного равновесия, более выраженный, чем у больных с не пылевым вариантом заболевания. Нарушения проявляются в виде угнетения антиоксидантной защиты и активации перекисного окисления. Стандартная терапия при пылевой ХОБЛ не оказывает влияния на оксидатно-антиоксидантные процессы, которые при данном лечении только имеют тенденцию к прогрессированию. Использование ГГТ позволяет лишь частично тенденционно затормозить процессы прогрессирования оксидативного стресса. ГБО как компонент терапии позволяет добиться более выраженного торможения оксидативной активности на фоне восстановления антиоксидантной защиты.

Раздел 6 «РОЛЬ СОСУДИСТОГО ФАКТОРА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ» посвящен функции сосудистого эндотелия. Автором продемонстрировано, что у больных пылевой ХОБЛ в отличие от не пылевого варианта развиваются тяжелые нарушения функции сосудистого эндотелия, свидетельствующие о практически полной утрате сосудистым эндотелием секреторной функции. Дисбаланс проявляется виде преобладания

эндотелина-1 и тромбоксана А2 при существенно сниженной продукции оксида азота. Традиционное лечение не оказывало воздействия на функциональное состояние сосудистого эндотелия. Напротив, происходило дальнейшее усугубление первоначально выявленных нарушений. ГБО как компонент комплексной терапии способствовало лишь частичному торможению прогрессирования эндотелиальной дисфункции. Только сеансы ГГТ через продолжительный промежуток времени способствовали частичной регрессии тяжести дисфункции, что проявлялось в виде достоверно снижения уровня эндотелина 1 и тромбоксана А2 и увеличении концентрации оксида азота.

В разделе 7 «РОЛЬ МЕХАНИЗМОВ МИОКАРДИАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В ПРОЦЕССАХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПЫЛЕВОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ» соискатель продемонстрировал взаимосвязь легочной и миокардиальной дисфункции у обследуемой категории больных. В частности, соискателем показано, что у больных пылевой ХОБЛ развиваются диастолические нарушения функции левого желудочка, преимущественно релаксационные и в значительно меньшей степени псевдонормальные и рестриктивные, более частые, чем у больных с не пылевым вариантом заболевания. Традиционное медикаментозное лечение не оказывало влияния на процессы торможения диастолических нарушений, в связи с чем, прогрессирование характеризовалось увеличением частоты релаксационных нарушений, появлением псевдонормального и рестриктивного типов диастолической дисфункции. ГБО как компонент лечения способствовало частичному торможению скорости прогрессирования диастолических нарушений. В подгруппе с ГГТ (3а), напротив, наблюдался частичный реверс релаксационных нарушений. В этой же подгруппе не отмечены случаи появления других (кроме релаксационных) вариантов диастолической

дисфункции, что свидетельствует о способности ГГТ тормозить структурные / жесткостные процессы в миокарде.

Раздел 8 «ВЯЗКОСТНЫЕ И КОАГУЛЯЦИОННО-ТРОМБОГРЕГАЦИОННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ» содержит комплексную оценку процессов вязкости, коагуляции и тромбоагрегации. Диссертантом установлено, что у больных пылевой ХОБЛ выявлены сложные и многоэтапные процессы нарушения процессов коагуляции и тромбоагрегации, заключающиеся в полицитемии, увеличении вязкости крови, активации синтеза в печени фибриногена и протромбина, комбинированном нарушении процессов адгезии и агрегации тромбоцитов. Использование ГБО в качестве компонента комплексного лечения позволяет корректировать лишь некоторые из установленных патогенетических механизмов гиперкоагуляционно-гиперагрегационного синдрома. ГГТ как компонент лечебной программы обладает большими возможностями коррекции установленных нарушений в виде позитивного воздействия не только на параметры адгезии-агрегации тромбоцитов, но и синтеза фибриногена и протромбина.

Раздел 9 «МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ» состоит из 2-х подразделов, первый из которых посвящен изучению нарушения процессов микроциркуляции, а второй – морфометрическим изменениям форменных элементов крови. Важность этих исследований диссертант продемонстрировал на рисунке 9.1. Показано, что сложные и многокомпонентные нарушения процессов коагуляции и тромбоагрегации у больных ПХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией характеризуются формированием вторичного эритроцитоза, повышением вязкости крови и активацией синтеза фибриногена и протромбина, нарушениями адгезивно-агрегационных параметров тромбоцитов.

Микроциркуляторные нарушения наряду с вязкостными, коагуляционно-агрегационными изменениями, периферическим сосудистым спазмом являются составным звеном сложного и многокомпонентного патогенеза, обусловленного симпатической гиперактивацией и вторичным альдостеронизмом.

Раздел 10 «ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАГОЦИТАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ» состоит из 2-х подразделов. В первом из них рассмотрены вопросы иммунологических нарушений, а во втором – фагоцитарных. Автор показал, что иммунологические нарушения у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией характеризовались угнетением Т-хелперной активности с активацией продукции цитотоксических киллеров, активных В-лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов, что наряду с системным воспалением и депрессией фагоцитоза, замыкает порочный круг самоподдержания хронического заболевания.

Раздел 11 «РЕГЕНЕРАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ» продемонстрировал, что активный системный воспалительный и локальный (эндобронхиальный) воспалительный процесс наряду с формированием комплекса аутоиммунных механизмов и легочной гипертензией, являются комплексом факторов, активирующих фактор роста фибробластов основного, который отражает активность процессов фиброзирования легочной ткани.

В разделе 12 «ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ» соискатель показал, что в патогенезе формирования ПХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией принимают участие комплекс генов-кандидатов (туморнекротического фактора; кодирующего продукцию и активность интерлейкина 8;

глютатионтрансферазы; ангиотензиногена; рецепторов преимущественно 2-го типа к ангиотензину и синтазы оксида азота). Установленный генетический полиморфизм запускает комплекс одновременно существующих механизмов прогрессирования бронхолегочной и кардиоваскулярной патологии.

Раздел 13 «ДИНАМИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ» состоит из 3-х подразделов. В подразделе 13.1 проведена оценка влияния разных лечебных направлений на комплекс клинических, лабораторных и инструментальных параметров. Подраздел 13.2 посвящен отдаленным результатам лечения, а подраздел 13.3 - качеству жизни.

Раздел, посвященный анализу и обобщению результатов исследований написан понятным научным языком и представляет собой анализ и сопоставление полученных результатов.

Выводы диссертации Ляшенко Е.Г. соответствуют задачам исследования. Они содержат цифровые доказательства, полученные в ходе проведения анализа и являются логичным завершением исследования и обоснования целесообразности использования в качестве компонентов комплексной программы сеансов ГГТ, а также доказательству эффективности и безопасности такой терапии при длительном использовании.

Практические рекомендации конкретные, простые, воспроизводимые в реальной клинической практике. Они содержат информацию не только о методике и параметрах выполнения ГБО и ГГТ, но и общетактические подходы и вопросы, касающиеся предпочтению отдельных медикаментозных классов.

Список литературных источников емкий. Он содержит основные русскоязычные и иностранные ссылки преимущественно за последние 5-7 лет.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе Ляшенко Е.Г. базируется на использовании современных, метрологически проверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, которые согласуются с имеющимися опубликованными данными. Использованы авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Новизна научных положений доказана на основании тщательного анализа русскоязычных и англоязычных источников научной литературы. Уточнена частота встречаемости пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией среди пациентов ХОБЛ. Впервые детализированы и систематизированы представления о клинических, инструментальных и лабораторных особенностях проявлений пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией. Впервые проведена комплексная оценка общности патогенетических механизмов (воспалительных, свободнорадикальных, сосудистых, вязкостных, коагуляционно-тромбоагрекционных, микроциркуляторных, иммунологических и фагоцитарных, регенераторных, генетических) формирования, самоподдержания и прогрессирования пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией.

Впервые проведена комплексная оценка клинических и инструментальных параметров в динамике наблюдения у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией на фоне разных режимов лечения. Впервые проанализированы отдаленные результаты лечения, эффективность, прогноз и качество жизни у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией на фоне разных терапевтических режимов.

Полнота представления материалов диссертации в опубликованных научных работах и автореферате.

По теме диссертации опубликовано достаточное количество работ, в том числе, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Объем диссертации, структура и её оформление соответствуют требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики к работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Замечания

В целом диссертационная работа оценивается положительно. В ходе рецензирования возникли непринципиальные замечания и пожелания:

1. Целесообразно было бы провести корреляционный анализ маркеров системного воспаления и липидных параметров.

2. В подразделе 2.2 нет необходимости подробно описывать методику проведения теста на обратимость бронхиальной обструкции, поскольку она является общепринятой и общеизвестной.

В порядке обсуждения, хотелось бы получить ответы диссертанта на следующие **вопросы**:

1. Целесообразно ли назначение бета-адреноблокаторов или ивабрадина для уменьшения тахикардии на фоне применения гипокси-гиперокситерапии?
2. Почему у больных пылевой ХОБЛ наблюдалось ухудшение показателей, характеризующих диффузионную способность легких?
3. Наблюдались ли у больных явления артериальной гипотензии на фоне применения гипокси-гиперокситерапии?
4. Какие позитивные изменения со стороны респираторного аппарата произошли у больных пылевой ХОБЛ на фоне гипокси-гиперокситерапии?
5. Какое клиническое значение с вашей точки зрения имеет выявленный макроэритроцитоз?

Заключение

Диссертационная работа Ляшенко Елены Григорьевны на тему «ХРОНИЧЕСКАЯ ПЫЛЕВАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ЛЕЧЕНИЕ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ПРОГНОЗ» является завершенной самостоятельной научной работой, в которой решена актуальная научная проблема – установлена общность патогенетических механизмов формирования / прогрессирования / самоподдержания пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией у горнорабочих угольных шахт Донбасса, а также обоснован и оптимизирован лечебный подход, позволивший повысить непосредственные и отдаленные результаты терапии, улучшить качество жизни и прогноз. По актуальности темы, научной новизне, патогенетической направленности, практическому значению, методическому и методическому уровню работы Ляшенко Е.Г. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Результаты работы достоверны, выводы научно обоснованы. По объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и

практической значимости диссертационная работа Ляшенко Е.Г. полностью соответствует всем требованиям пункта 2.1 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02. 2015г. № 2-13, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой внутренней медицины № 2

Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
Федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского»

доктор медицинских наук,
профессор

Белоглазов Владимир Алексеевич

«15» июня 2022г.

Телефон 8(3652) 27-61-96

Электронный адрес: biloglazov@mail.ru

Почтовый адрес: 295051, РФ, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7

Официальный оппонент д.м.н., профессор В.А. Белоглазов согласен на автоматизированную обработку персональных данных.

Подпись профессора Белоглазова В. А. удостоверяю:

