

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

Тема диссертационного исследования Ляшенко Е.Г. является актуальной для современной внутренней медицины, поскольку в ней рассматриваются ранее не известные патогенетические механизмы формирования и хронизации пылевой хронической обструктивной болезни легких (ПХОБЛ), ассоциированной с дислипидемией.

Сегодня ПХОБЛ является доминирующим заболеванием в развитых странах мира среди хронических воспалительных заболеваний легких, а среди пациентов с пылевой патологией, занимает второе место после пневмокониозов.

В последние десятилетия наметилось снижение смертности практически от всех распространенных болезней, и только смертность от пылевой и не пылевой ХОБЛ продолжает расти, причем среди людей молодого и среднего возраста.

Высокая распространенность ПХОБЛ у горнорабочих угольных шахт связана с ухудшением экологических условий жизни, атмосферными проявлениями, длительным и комбинированным воздействием комплекса профессиональных факторов (угольная пыль, высокое содержание кадмия и кремния, фиброгенные аэрозоли), химических раздражителей и ионов вредных веществ, и главное, распространением курения табака.

Несмотря на принятую в последние годы терапевтическую стратегию, заключающуюся в одновременном применении комплекса базисных классов лекарственных средств, частота резистентных и прогрессирующих вариантов ПХОБЛ, к сожалению, не имеет тенденции к снижению.

Мало изученными, а потому мало используемыми являются локальные и адъювантные направления лечения.

Диссертационное исследование Ляшенко Е.Г. посвящено изучению механизмов формирования ПХОБЛ у больных с дислипидемией и поиску эффективных лекарственных и нелекарственных средств, позволяющих их преодолеть. На основании изучения патогенетических построений у больных ПХОБЛ с дислипидемией, автор предложил и доказал целесообразность и эффективность применения у такой категории больных сеансов гипоксии-гиперокситерапии (ГГТ) и сравнил полученные результаты с аналогичными у лиц с не пылевым вариантом заболевания, а также на фоне применения гипербарической оксигенации (ГБО).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Ляшенко Е.Г. компактно сформулировала цель исследования. Она заключается в изучении общности патогенетических механизмов формирования/прогрессирования ХОБЛ ассоциированной с дислипидемией у горнорабочих угольных шахт Донбасса, установлении клинических особенностей течения, оптимизации лечения, улучшении прогноза и качества жизни путем использования в комплексном продолжительном лечении сеансов ГБО и ГГТ.

Для достижения цели исследования поставлены 11 конкретных задач, для решения которых диссертантом использован комплексный набор лабораторных, инструментальных, социологических, статистических и других методов исследований.

Научные положения, изложенные в диссертационном исследовании, являются полностью обоснованными, поскольку базируются на материалах разностороннего исследования комплекса патогенетических механизмов у больных ПХОБЛ и не пылевым вариантом заболевания.

Глава 1 («Обзор литературы») в диссертационной работе изложена грамотным научным языком, построен логично и последовательно. Он содержит подразделы, которые включают медико-социальную значимость ХОБЛ, механизмы патогенетического воздействия угольной пыли, сравнительную бронхолитическую эффективность лекарственных средств, влияние их на прогноз, обоснование и возможности применение ГБО и ГГТ при респираторной патологии, механизмы респираторной и глобальной токсичности кислорода, возможности ГГТ в механизмах регуляции кардиореспираторных функций.

Глава 2 представлена двумя подразделами, первый из которых посвящен характеристике обследованных больных и здоровых, наличию сопутствующей патологии, а второй – методам обследования. В подразделе 2 подробно описаны многочисленные методики лабораторного, инструментального, социологического, статистического анализа, которые представлены в диссертации.

Для установления частоты развития пылевой ХОБЛ 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 261 (25,3%) больной ХОБЛ, из них 132(36,6%) пациентов с ХОБЛ пылевой этиологии и гипер-/дислипидемией, а также 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)/форсированная 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 ПХОБЛ 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.

Критерии исключения/не включения: послеинфарктные пациенты; стенокардия напряжения функционального класса 3-4; наличие в анамнезе/статусе бронхиальной астмы, бронхоэктатической 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 ФВД; тяжелая почечная/печеночная недостаточность; не контролируемая артериальная гипертензия; сердечная недостаточность III-IV функционального класса; безуспешное лечение ингаляционными или системными кортикостероидами в течение 3-х предшествующих месяцев.

В зависимости от наличия или отсутствия пылевого этиологического фактора ХОБЛ, группы больных были разделены на группу А (пациенты с ПХОБЛ) и группу Б (с не пылевой ХОБЛ – НПХОБЛ). Представители группы А (с ПХОБЛ), методом случайной выборки были распределены в 3 подгруппы, гомогенные по полу – все мужчины, 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 тиотропиум бромидом и при необходимости ингаляционным кортикостероидом беклометазоном

дипропионатом. 2а (n=44) подгруппа получала аналогичное базисное лечение, но с проведением сеансов ГБО. 3а подгруппа (n=43) получала такое же медикаментозное лечение, но с ГГТ. 4а подгруппа состояла из 40 условно здоровых мужчин аналогичного возраста.

Представители группы Б (с НПХОБЛ) методом случайной выборки были распределены также в 3 подгруппы наблюдения, статистически однородные по полу – все мужчины, 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 тиотропиум бромидом и при необходимости ингаляционный кортикостероид. 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.

Все пациенты получали статины в средней дозе – 20-40 мг по аторвастатину.

Наблюдение было разделено на 3 этапа. На этапе I собирали жалобы, проводили объективное исследование, выполняли комплекс лабораторных, функциональных и инструментальных исследований, а на этапе II проводили повторную оценку состояния больных и изменений дополнительных методов исследования, на этапе III оценивали отдаленные результаты лечения (через 3 года). В течение всего периода наблюдения 15-ти дневные сеансы ГГТ повторяли каждые полгода, т.е. дважды в год.

В подразделе 2.2. представлена подробная и развернутая характеристика методов исследования и лечения с указанием лечебно-диагностической аппаратуры. Диагностические и лечебные методы в полной мере соответствуют поставленным задачам исследования.

Глава 3 посвящена клинико-инструментальным и лабораторным особенностям течения ПХОБЛ у больных с дислипидемией. Автор детально представлен частоту различных клинических и функциональных проявлений ПХОБЛ и НПХОБ, а также у здоровых. Полученные параметры представлены в виде развёрнутых и подробных таблиц. К таблицам даны исчерпывающие примечания, которые облегчают понимание приведенных цифровых значений. В таблице 3.8 автор приводит признаки и их частоту поражения респираторного аппарата по данным рентген-исследования. Отдельная часть посвящена методам физиологического исследования сердца, сонографии сердца и результатам холтеровского мониторингирования. Важно, что отражением атеросклеротического процесса являются результаты сонографии и доплерографии сосудов шеи, детально представленные в таблице 3.14. Полученные результаты позволяют судить о степени выраженности атероматозного процесса у обследованного контингента больных с дислипидемией.

Диссертант заключает, что у больных ПХОБЛ установлена умеренная гиперхолестеринемия и дислипидемия с нарушением соотношения альфа-холестерина и липопротеинов низкой и очень низкой плотности. При этом, у пациентов группы Б гиперхолестеринемия статистически более тяжелая, как относительно здоровых этой же группы, так и представителей группы А. Также, наблюдается более выраженная, чем в подгруппах группы А гипертриглицеридемия и более тяжелые нарушения соотношения липопротеинов высокой и низкой плотности, что, по мнению соискателя, обусловлено как более старшим возрастом представителей группы Б, так и большей вероятностью у них ИБС.

Глава 4 является самой большой и посвящена характеристике процессов системного воспаления. Она начинается с короткой литературной справки. Автор подчеркивает, что 50-70% пыли поступают через дыхательные пути в легкие и оседают там. Наибольшую опасность

для человека представляет пыль размерами 0,5-2 мкм, которые часто не задерживаются в носоглотке, напрямую попадая в бронхи и легкие и растворяясь в биологических средах организма, образуют ядовитые соединения, нарушая жизненно важные функции его отдельных органов, способствуют развитию профессиональных заболеваний. Соискатель резюмирует, что у больных ПХОБЛ нарушен баланс воспалительно-противовоспалительный баланс в сторону гиперактивации системной воспалительной реакции и вторичного угнетения противовоспалительной. У больных НПХОБЛ аналогичный дисбаланс выражен в значительно меньшей степени. Установлена достоверная зависимость активности системной воспалительной реакции от возраста, частоты и тяжести обострений 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.

Глава 5 посвящена взаимосвязи свободнорадикального окисления и липидными нарушениями. Диссертантом установлено, что у больных ПХОБЛ развивается тяжелый дисбаланс оксидантно-антиоксидантного равновесия, более тяжелый, чем у больных с не пылевым вариантом заболевания. Нарушения проявляются в виде угнетения антиоксидантной защиты и активации перекисного окисления. Стандартная терапия при ПХОБЛ не оказывает влияния на оксидатно-антиоксидантные процессы, которые при данном лечении имеют тенденцию к прогрессированию. Использование ГГТ позволяет лишь частично тенденционно затормозить процессы прогрессирования оксидативного стресса. ГБО как компонент терапии позволяет добиться максимального торможения оксидативной активности на фоне восстановления антиоксидантной защиты.

Глава 6 содержит характеристику «сосудистого» фактора у больных ПХОБЛ и НПХОБЛ. Установлено, что у больных пылевой ХОБЛ в

отличие от не пылевого варианта развиваются тяжелые нарушения функции сосудистого эндотелия, свидетельствующие о практически полной утрате секреторной функции и проявляющиеся в виде преобладания эндотелина-1 и тромбоксана A2 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 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 A2 и увеличении концентрации оксида азота.

В главе 7 автор рассматривает дисфункциональные процессы миокарда в процессах формирования и прогрессирования ХОБЛ, а также их взаимосвязь с нарушениями липидного обмена. Оценена последовательность вовлечения в патологический процесс левых и правых отделов сердца. Подчеркнута роль патологического ремоделирования в процессах нарушения функции респираторного аппарата. У больных ПХОБЛ развиваются диастолические нарушения функции левого желудочка, преимущественно релаксационные и в значительно меньшей степени псевдонормальные и рестриктивные, достоверно 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 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 подгруппе не отмечены случаи появления других (кроме релаксационных) вариантов диастолической дисфункции, что свидетельствует о способности ГГТ тормозить структурные/жесткостные процессы в миокарде.

Глава 8 посвящена анализу коагуляционных, вязкостных и агрегационных нарушений клеток крови у обследованной категории больных. Автором доказано, что при ПХОБЛ установлены 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 (степень и агрегации адгезии тромбоцитов, а также время адгезии). 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.

В главе 9 проанализирован комплекс данных, посвященных микроциркуляторным и морфометрическим параметрам.

Глава 10 посвящена иммунным и аутоиммунным реакциям у больных ПХОБЛ и дислипидемией. Соискатель рассматривает проблему формирования и хронизации ПХОБЛ сквозь призму системного аутоиммунного заболевания. Автором изучен комплекс фагоцитарных и иммунологических показателей и маркеров аутоиммунизации. В этом подразделе автор оценил не только динамику данных показателей в процессе наблюдения за пациентами, но и проследить за клиническими проявлениями аутоиммунизации. Продемонстрированы респираторные и не респираторные проявления заболевания. Раскрыта их патофизиологическая роль в процессах формирования легочной патологии

в условиях пылевого поражения и дислипидемии. Снижение содержания В-лимфоцитов, основных фенотипов лимфоцитов, продукции иммуноглобулинов, угнетение фагоцитарной активности, увеличение содержания функционально неполноценных натуральных киллеров и нарушение продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов приводят к нарушению процесса уничтожения бактериальных антигенов, узнавания внутренних антигенов, что обуславливает неблагоприятное течение воспалительного процесса с нарушением очищения организма от собственных и внешних антигенов.

Глава 11 посвящена динамическому изменению маркера регенерации. Эта часть исследования является особо важной, поскольку вопросы регенерации являются главенствующей как у больных с ПХОБЛ, так и с не пылевым вариантом заболевания. Состояние регенераторных процессов является важным, поскольку именно при ПХОБЛ, как не при каком другом заболевании со сложным патогенезом развития, преобладание процессов альтерации над регенеративными, является важным и актуальным моментом. Полученные данные при пылевой ХОБЛ продемонстрировали прогрессивный характер изменений концентрации маркера регенерации у такой категории больных. Применение медикаментозного лечения в сочетании с ГГТ в какой-то степени позволило снизить темпы прогрессии фибротических изменений.

Глава 12 посвящена оценке генетического полиморфизма. В патогенезе формирования ПХОБЛ показана роль многочисленных генов-кандидатов, полиморфизм которых и проявляется многочисленными одновременно существующими механизмами прогрессирования ХОБЛ.

В главе 13 проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности разных методов лечения, отдаленные результаты терапии, причины смерти больных, комплекс нежелательных эффектов, индуцированных медикаментами или адъювантными методами терапии, качество жизни больных в отдаленный период времени.

Анализ и обобщение результатов исследования написан понятным научным языком и представляет собой анализ полученных результатов исследования в сравнении с источниками литературы. Он изложен понятным языком. В нем присутствуют элементы рассуждения и анализа, позволяющие сформулировать выводы, логично вытекающие из анализа и обобщения.

Выводы диссертации Ляшенко Е.Г. являются логичным завершением изучения вариантов патогенетических построений, обоснованию целесообразности использования в качестве компонента комплексной программы сеансов ГГТ и ГБО, а также доказательству их эффективности и безопасности.

Практические рекомендации убедительные. Они являются квинт эссенцией соответствующих разделов работы и полностью отвечают поставленным задачам исследования.

Список литературных источников емкий. Он содержит основные русскоязычные и иностранные ссылки преимущественно за последние 5-10 лет.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Результаты, изложенные в диссертационном исследовании Ляшенко Е.Г. являются достоверными, поскольку базируются на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, большом объеме клинического материала, применении методик, адекватных поставленным задачам и современных методов анализа и доказательства эффективности лечения. Положения, изложенные в диссертации, базируются на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, которые согласуются с имеющимися опубликованными данными.

Новизна научных положений базируется на результатах большого анализа источников научной литературы. Ляшенко Е.Г. уточнена частота встречаемости ПХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией среди пациентов ХОБЛ. Впервые соискателем детализированы и систематизированы представления об клинических, инструментальных и лабораторных особенностях проявлений ПХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией. Диссертант впервые провел комплексную оценку общности патогенетических механизмов (воспалительных, свободнорадикальных, сосудистых, вязкостных, коагуляционно-тромбоагрегационных, микроциркуляторных, иммунологических и фагоцитарных, регенераторных, генетических) формирования, самоподдержания и прогрессирования ПХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией. Впервые автором комплексная оценка клинических и инструментальных параметров в динамике наблюдения у больных ПХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией на фоне разных режимов лечения. Соискателем впервые проанализированы отдаленные результаты лечения, эффективность, прогноз и качество жизни у больных ПХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией на фоне разных терапевтических режимов.

Полнота представления материалов диссертации в опубликованных научных работах и автореферате

По теме диссертации опубликовано достаточное количество публикаций – 28 печатных работ, в том числе 19 включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Объём диссертации, структура и её оформление соответствуют требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики к работам, представляемым на соискание

ученой степени доктора медицинских наук.

Замечания

В целом диссертационная работа оценивается положительно. В ходе рецензирования возникло ряд непринципиальных замечаний:

1. В главе 2 в разделе «характеристика больных» целесообразно было бы детализировать профмаршрут, условия и длительность работы в условиях запыленности.

2. В главе 2 избыточно детализирована методика определения CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+.

3. Многие таблицы, например, 3.13, 4.,2, 5.1, 6.1 чрезмерно перегружены цифровым материалом и примечаниями, что затрудняет восприятие фактических данных.

4. Целесообразно было бы провести корреляционный анализ параметров микроциркуляции и морфометрических показателей эритроцитов.

Указанные замечания не являются принципиальными и ни в коем случае не умаляют высокие заслуги диссертанта в достижении цели исследования.

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

1. Определяли ли Вы параметры диастолической функции левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий?

2. Почему у больных группы ПХОБЛ с ГГТ вначале наблюдалась тенденция роста уровня гемоглобина крови, а в последующем, уже в отдаленный период времени – достоверное снижение?

3. Как влияла ГГТ на показатели липидограммы крови у больных ПХОБЛ?

4. Полиморфизм каких именно генов доминировал при ПХОБЛ?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ляшенко Елены Григорьевны на тему «Хроническая пылевая обструктивная болезнь лёгких у горнорабочих угольных шахт, ассоциированная с дислипидемией: патофизиологические механизмы, клинические особенности, лечение, качество жизни, прогноз» посвящена решению актуальной проблеме медицины и является полностью завершённым научным исследованием. По актуальности темы, научной новизне, патогенетической направленности, практическому значению, методическому и методическому уровню работа Ляшенко Е.Г. соответствует критериям, установленным п. 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 (14.01.05 – кардиология),
старший научный сотрудник,
профессор кафедры аварийно-спасательных работ и техники
Государственного образовательного учреждения высшего
профессионального образования «Академия
гражданской защиты»

Черкесов Владимир Владимирович

Адрес: Донецкая Народная Республика, 283048,
г. Донецк, ул Артема, 157,
тел.(062)311-40-19, e-mail: gvgss.dn@mail.dnmchs

Подпись
Чересова Владимир Владимирович
Заверяю.

Нагайский ОК
Академии ГЗ МЧС РФ
подполковник службы
гражданской защиты



Самое с.т.