

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

Пылевая патология респираторного аппарата была и остается одной из наиболее частой краевой патологией угольной отрасли Донбасса. При этом, пылевая хроническая обструктивная болезнь легких (ПХОБЛ) занимает по частоте 2-3 место среди всей профессиональной патологии. Проблема лечения ПХОБЛ во многом связана с особенностями и сложностью патогенеза заболевания. В последние годы ее формирование стали ассоциировать с комплексом метаболических и не метаболических механизмов, среди которых главенствующее место отводится дислипидемиям и нарушениям углеводного обмена.

Кроме хорошо изученных классических методов лечения бронхообструктивного синдрома, существуют лишь немногочисленные не медикаментозные направления патогенетической коррекции. В связи с этим, разработка и внедрение новых направлений патогенетически обоснованного лечения такой профессиональной патологии является актуальным заданием.

Тема диссертационного исследования Ляшенко Е.Г. «Хроническая пылевая обструктивная болезнь легких у горнорабочих угольных шахт, ассоциированная с дислипидемией: патофизиологические механизмы, клинические особенности, лечение, качество жизни, прогноз» является актуальной для современной внутренней медицины, поскольку посвящена изучению механизмов формирования респираторно-метаболической синтропии, выяснению особенностей клинического течения, разработке немедикаментозных и адаптации медикаментозных направлений ее лечения, изучению качества жизни и прогноза.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Ляшенко Е.Г. убедительно и емко сформулировала цель исследования. На основании изучения комплекса базовых патогенетических механизмов, предикторов развития, современных методов диагностики, автору удалось изучить динамику респираторных и не респираторных проявлений, обосновать и провести сравнительную оценку применения в комплексном лечении больных пылевой ХОБЛ с дислипидемией гипербарической оксигенотерапии (ГБО) и гипоксии-гиперокситерапии (ГГТ), оценить их эффективность в процессе продолжительного периода наблюдения, установить влияние такой терапии на параметры качества жизни.

Для решения поставленных задач, соискателем использован комплексный набор современных исследований, среди которых клинические, лабораторные, инструментальные, прогностические, социологические и статистические.

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

Следует отметить, что для сравнения полученных результатов, автором использованы результаты исследований у больных с не пылевым вариантом заболевания, что является безусловным украшением и без того большой и сложной работы.

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 (ОФВ1)/функциональная жизненная емкость легких < 70%, прирост ОФВ1 < 12% и < 200 мл при проведении пробы с бета-2 агонистом.

Автором разработаны критерии включения и не включения/исключения из исследования.

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 пылевой ХОБЛ), 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 тиотропиум бромидом и при необходимости ингаляционным кортикостероидом. 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 не пылевой ХОБЛ) 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 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. 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 понятным научным языком. Раздел 1 посвящен обзору литературы. Он включает несколько подразделов. В подразделе 1.1 изложены медико-социальные вопросы пылевой ХОБЛ. В

подразделе 1.2 изложены механизмы негативного воздействия угольной пыли на респираторные и не респираторные органы. Подобно рассмотрены процессы фиброобразования, иммуногенеза, мутагенеза и онкогенеза. Представлена подробная характеристика различных гипотез формирования пылевой легочной патологии. Подраздел 1.3 посвящен вопросам сравнительной эффективности и безопасности бронхолитических средств, применяемых в лечении ХОБЛ. В подразделе 1.4 изложены вопросы эффективности и безопасности кортикостероидных гормонов. В подразделе 1.5 рассмотрены вопросы терапии гипоксии, респираторной поддержки и возможностей использования ГБО. В подразделе 1.6 изложены вопросы и обоснование применения при ПХОБЛ ГГТ как одного из инновационных и немедикаментозных методов лечения. Рассматриваются преимущества и недостатки ГГТ. В подразделе 1.7 представлен материал, посвященный кислородотоксичности и его негативному влиянию на органы дыхания. Подраздел 1.8 посвящен рассмотрению вопросов формирования механизмов адаптации к гипоксии.

Раздел 2 («Материал и методы исследования») содержит два подраздела. В подразделе 2.1 изложена подробная характеристика пациентов, критерии включения/исключения, рандомизация в группы наблюдения, описаны критерии постановки диагноза. 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 скрупулёзная 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 посвящен клиническим, лабораторным и инструментальным результатам обследования и здоровых на начальном (инициирующем) этапе проведения исследования.

Раздел 4 посвящен изучению лабораторных признаков, характеризующих системное/локальное воспаление.

В разделе 5 представлена подробная патофизиологическая характеристика роли свободного окисления в процессах хронизации ХОБЛ.

Раздел 6 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 секреторной функции и проявляющиеся в виде преобладания эндотелина-1 и тромбксана А2 при существенно сниженной продукции оксида азота.

Раздел 7 продемонстрировал взаимосвязь легочной и миокардиальной дисфункции у обследуемой категории больных.

Раздел 8 содержит комплексную оценку процессов вязкости, коагуляции и тромбоагрегации.

Раздел 9 состоит из 2-х подразделов, первый из которых посвящен изучению нарушения процессов микроциркуляции, а второй – морфометрическим изменениям форменных элементов крови.

Раздел 10 состоит из 2-х подразделов. В первом из них рассмотрены вопросы иммунологических нарушений, а во втором – фагоцитарных.

Раздел 11 посвящен нарушениям процессов регенерации.

Раздел 12 посвящен изучению генетических мутаций, в частности, туморнекротического фактора; кодирующего продукцию и активность интерлейкина 8; глутатионтрансферазы; ангиотензиногена; рецепторов преимущественно 2-го типа к ангиотензину и синтазы оксида азота. Автор резюмирует, что установленный генетический полиморфизм запускает комплекс одновременно существующих механизмов прогрессирования бронхолегочной и кардиоваскулярной патологии.

Раздел 13 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. Подраздел 13.3 качеству жизни больных.

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

Выводы диссертации Ляшенко Е.Г. соответствуют поставленным задачам исследования и логично вытекают из результатов исследования.

Практические рекомендации конкретные, простые, воспроизводимые в реальной клинической практике.

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

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе Ляшенко Е.Г. «Хроническая пылевая обструктивная болезнь легких у горнорабочих угольных шахт, ассоциированная с дислипидемией: патофизиологические механизмы, клинические особенности, лечение, качество жизни, прогноз» базируется на использовании современных, метрологически поверенных 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 пылевого варианта ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией среди пациентов ХОБЛ. Впервые детализированы и систематизированы представления об клинических, инструментальных и лабораторных особенностях проявлений пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией. Впервые проведена комплексная оценка общности патогенетических механизмов формирования, самоподдержания и прогрессирования пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией. Впервые проведена комплексная оценка клинических и инструментальных параметров в динамике наблюдения у больных ПХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией на фоне разных режимов лечения. 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 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.

Объём 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.В обзоре литературы целесообразно было бы привести статистику о частоте встречаемости ПХОБЛ и пневмокониозов (антракозов), поскольку данная патология имеет общие механизмы развития.

2.Раздел 13 содержит чрезвычайно большие таблицы, занимающие 2-3 страницы (например, таблица 13.1 и другие в этом же разделе), что не дает возможности полноценного анализа результатов и значительно затрудняет понимание изложенного. Эти таблицы можно было бы представить в виде нескольких таблиц меньших размеров или рисунков.

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

1.Почему уровень сывороточного ренина и ангиотензина у больных группы Б был достоверно выше, чем в группе А?

2.Проявляет ли угольная пыль агрессивность по отношению к функции фагоцитов?

3.Какие факторы оказывали воздействие на процессы фагоцитоза у больных пылевой ХОБЛ?

4.Имелись ли различия в характеристике больных группы А и Б на этапе включения их в исследование?

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» посвящена актуальной проблеме медицины и является полностью завершенным 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 27.02.2015 г. № 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 (14.01.04 – внутренние болезни), доцент,
профессор кафедры пропедевтики внутренней медицины
ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»



Ю.В. Сидоренко

Адрес:

г. Луганск, ЛНР, 91045

кв. им. 50-летия Обороны Луганска, 1г

Тел.: (0642) 34-71-13,

e-mail: kancigmu@mail.ru.

Официальный оппонент _____ Ю.В. Сидоренко
согласна на автоматизированную обработку персональных данных.



Подпись д.мед.н., доцента Сидоренко Юлии Владимировны подтверждаю

Ученый секретарь, д.м.н.



С.В. Ярцева