

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора Варвариной Галины Николаевны по диссертации Куваева Вадима Сергеевича на тему: «Комплексная оценка эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.04 — внутренние болезни.

1. Актуальность выполненного исследования

Хроническая обструктивная болезнь легких относится к заболеваниям со стремительно растущей распространенностью и в последние годы все чаще встречается среди молодого и трудоспособного населения во всем мире. Также повсеместно отмечается рост смертности от данной формы патологии, что связывают с коморбидными состояниями, среди которых ведущими являются сердечно-сосудистые заболевания. В их основе лежит более агрессивное течение атеросклероза в данной группе пациентов. Причина этой взаимосвязи изучена — курение как общий фактор риска развития легочной и сердечно-сосудистой патологии приводит к развитию системного воспалительного ответа, нарушению функции эндотелия и активации атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Несмотря на достаточное количество разрозненных исследований, посвященных отдельным механизмам развития атеросклероза и эндотелиальной дисфункции у больных с хронической обструктивной болезнью легких, лишь единичными исследователями были сделаны попытки оценки системного воспаления и дисфункции эндотелия в целом.

Таким образом, несомненна актуальность этого исследования,

посвященного комплексной оценке функции эндотелия, ее роли в формировании атеросклеротических сосудистых изменений, а также поиску методов ранней диагностики данных состояний в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые выявлены особенности эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и атерогенеза в группах курящих пациентов без обструктивных изменений бронхов, а также у больных на ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких. Определены критерии оценки функции эндотелия на основании изучения показателей лазерной доплеровской флоуметрии, позволяющие оптимизировать раннюю диагностику атеросклероза в данных группах пациентов.

Установлены корреляционные зависимости между степенью выраженности атеросклеротического поражения сосудов, маркерами системного воспаления и эндотелиальной дисфункции.

В работе использованы современные и трудоемкие методы обследования, позволяющие получить разностороннее представление об особенностях системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, нарушений микроциркуляции, дислипотеинемии и ремоделирования правых отделов сердца, прогрессирующих по мере ухудшения легочной функции. Статистическая обработка материала проведена с использованием современных статистических тестов, использование которых безусловно повышает надежность анализа полученных данных и достоверность исследования. Можно отдать должное В.С. Куваеву за огромное трудолюбие, проявленное при проведении многочисленных исследований и их скрупулёзной обработке. Методический уровень исследования высокий. Выводы диссертации сформулированы в соответствии поставленным задачам,

основаны на достаточном количестве материала и аргументированы.

3. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Полученные в процессе работы результаты имеют как научную, так и практическую ценность. Автором обосновано применение метода лазерной доплеровской флоуметрии для ранней диагностики дисфункции эндотелия и развития атеросклероза у пациентов на начальных стадиях хронической обструктивной болезни легких.

Для практического здравоохранения предложен ряд критериев, позволяющих на основании простого не инвазивного метода лазерной доплеровской флоуметрии выявить нарушения функции эндотелия и риски развития атеросклероза на ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких.

Результаты исследования послужили основой для создания «Системы мониторинга состояния здоровья граждан на основе универсального программно-аппаратного комплекса для дистанционного забора, передачи и анализа параметров жизнедеятельности человека» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2013661792 от 16.12.2013), которая позволяет осуществлять исследование, передачу и анализ полученных данных о состоянии функции эндотелия дистанционно и рекомендуется к использованию на амбулаторно-поликлиническом этапе.

4. Оценка содержания диссертации

Диссертация выполнена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», основной главы, включившей четыре раздела собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 80 отечественных и 121 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 33 рисунками. Таблицы и рисунки наглядны и информативны.

Во введении представлено обоснование актуальности выбранной темы

исследования, четко сформулированы цель, задачи, научная новизна и практическая значимость работы.

Глава «Обзор литературы» посвящена проблеме развития и диагностики эндотелиальной дисфункции. Автором подробно рассмотрены современные представления о хронической обструктивной болезни легких, причинах ее развития, патогенезе заболевания. Приведены данные о значимости исследования функции эндотелия, понятии эндотелиальной дисфункции и ее роли в патогенезе хронической обструктивной болезни легких и сопутствующих заболеваний. На основании подробного литературного обзора по проблеме диссертантом сделан вывод о том, что в настоящее время имеются противоречивые и несистематизированные данные о взаимосвязи между системным воспалением, нарушением функции эндотелия и атеросклеротическим поражением периферических артерий у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на ранних стадиях заболевания. Из обзора с очевидностью вытекает актуальность цели и задач исследования.

Во второй главе автором приведен дизайн исследования, описаны этапы работы и выделены группы пациентов, вошедшие в исследование. Объектом исследования служили две группы пациентов - из них первая - группа сравнения - 25 относительно здоровых лиц, вторая группа - 78 продолжающих курить пациентов. На втором этапе группа курящих лиц была разделена в зависимости от наличия и степени выраженности бронхиальной обструкции на группу курильщиков без признаков бронхиальной обструкции — 30 человек, группу пациентов с хронической обструктивной болезнью легких I стадии — 23 человек и группу пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II стадии - 25 человек. Диагноз ХОБЛ верифицировали на основании клинических, лабораторных и инструментальных критериев согласно «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» 20082011 годов пересмотра. В соответствии с поставленными задачами все пациенты были обследованы с использованием клиничко-лабораторных и инструментальных методов, в том

числе с оценкой функционального состояния эндотелия методом лазерной доплеровской флоуметрии.

В 3 главе «Результаты собственных исследований» диссертант представляет подробные структурированные данные по наличию и степени выраженности атеросклеротических поражений периферических артерий, их взаимосвязи с нарушениями липидного спектра сыворотки крови. Во всех группах обследованных пациентов подробно рассмотрены показатели системного воспаления и биохимические маркеры повреждения эндотелия. Методом глубокого корреляционного анализа продемонстрированы взаимосвязи между степенью выраженности системного воспаления, биохимическими маркерами повреждения эндотелия и атеросклеротическим поражением периферических артерий у курильщиков и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на I и II стадиях заболевания. Диссертантом выявлено, что наиболее ранним маркером повреждения эндотелия является уровень эндотелина-1, концентрация которого уже в крови курильщиков более чем в два раза выше в сравнении с группой контроля. Автором установлены тесные взаимосвязи между показателями лазерной доплеровской флоуметрии и маркерами системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, а также степенью выраженности атеросклеротического поражения периферических артерий, что позволило предложить данный метод в качестве скринингового при обследовании этой группы пациентов. Методом ROC-анализа были подтверждены высокая чувствительность и специфичность параметров средней перфузии, а также амплитуды колебаний в сосудистом и эндотелиальном диапазонах как предикторов развития эндотелиальной дисфункции у больных с хронической обструктивной болезнью легких на ранних стадиях болезни.

В заключении автор обобщает результаты своей работы и приводит краткое содержание предыдущих глав.

По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлено свидетельство о

государственной регистрации программы для ЭВМ (№2013661792 от 16.12.2013).

Результаты исследования используются в практической работе пульмонологического отделения Клиник ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава России, терапевтического отделения клиники факультетской терапии Клиник ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава России, ГБУЗ СО "Самарская городская клиническая поликлиника № 6 Промышленного района", а также в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава России.

Полученные автором результаты можно использовать для ранней диагностики эндотелиальной дисфункции и атеросклероза у пациентов на ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких, а также при динамическом наблюдении в этой группе больных.

Принципиальных замечаний по анализируемой работе нет.

Однако в тексте диссертации встречаются стилистические ошибки. Не все иллюстрации анализированы в тексте (Рис.9 - 13), имеются досадные пропуски (в методах исследования диапазон исследования липидограммы не представлен в полной мере, хотя в тексте подробно описаны интересные данные с проведением множественных сопоставлений с другими параметрами исследования). В некоторых таблицах отсутствуют обозначения представленных средних величин и их ошибок.

При знакомстве с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. С чем связано формирование признаков гипертрофии правых отделов сердца у курящих пациентов, не имеющих бронхообструкции?
2. Наряду с признаками ремоделирования правых отделов сердца Вами отмечены признаки гипертрофии левого желудочка и снижения фракции выброса у больных ХОБЛ. Такие сведения описаны в литературных источниках. Чем они объясняются? Может быть среди обследованных пациентов были больные с гипертонической болезнью?

3. Можно ли утверждать, что у курящих пациентов и больных с хронической обструктивной болезнью легких снижена перфузия тканей, если различия величины перфузии (по данным лазерной доплеровской флоуметрии) по сравнению с группой контроля не имеют статистической достоверности (таблица 6)?
4. Как можно объяснить, что обследованные Вами курящие пациенты, не отличающиеся по возрасту, полу и интенсивности курения, имели при этом различия по показателям бронхиальной обструкции и существенно отличались по признакам эндотелиальной дисфункции, проявлениям системного воспаления и параметрам перфузии?

5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует существующим требованиям, в полной мере отражает содержание диссертации, содержит научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, список опубликованных автором печатных работ и патентов.

6. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения

Таким образом, диссертационная работа Куваева Вадима Сергеевича на тему: «Комплексная оценка эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современных внутренних болезней по изучению эндотелиальной дисфункции и атеросклероза у больных с хронической обструктивной болезнью легких на начальных стадиях заболевания.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и

достоверности полученных результатов диссертационная работа Куваева Вадима Сергеевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 — внутренние болезни.

Официальный оппонент
заведующая кафедрой пропедевтики
внутренних болезней государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего профессионального образования
«Нижегородская государственная
медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор

Варварина Галина Николаевна

(603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1,
тел.: +7-831-439-09-43, e-mail: olvarvarin@yandex.ru, нижгма.рф)