

## ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой факультетской терапии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» доктора медицинских наук, профессора Будневского Андрея Валериевича 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* обусловлена высокой распространённостью хронической обструктивной болезни легких в мире. Данное заболевание занимает лидирующее положение в структуре распространенности болезней органов дыхания в мире и в Российской Федерации. Растущие показатели заболеваемости данной патологией среди лиц трудоспособного возраста, влияние этой патологии на качество жизни пациентов определяет неослабевающий интерес к данной проблеме как в России, так и за рубежом. Несмотря на успехи в диагностике и лечении хронической обструктивной болезни легких, смертность от данной патологии также имеет тенденцию к росту. Одной из основных причин гибели пациентов на начальных стадиях хронической обструктивной болезни легких являются сердечно-сосудистые осложнения, что является следствием более агрессивного развития атеросклероза в данной группе больных. Частое сочетание данных патологий обусловлено наличием общего фактора риска – курения. Согласно имеющимся литературным данным, развитие оксидантного стресса, системного воспаления и нарушение функции эндотелия являются важными патогенетическими звеньями развития атеросклероза при хронической обструктивной болезни легких. Показатели системного

воспаления, окислительного стресса и различные маркеры эндотелиальной дисфункции хорошо изучены в ряде работ отечественных и зарубежных авторов. Однако имеются лишь единичные работы, посвященные комплексной оценке нарушений различных функций эндотелия у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Данные работы в основном посвящены отдельным биохимическим маркерам повреждения эндотелия. Поэтому комплексное изучение нарушений различных функций эндотелия, их взаимосвязи между собой, а также с системным воспалением, активностью течения атеросклероза и ремоделированием правых отделов сердца у больных с хронической обструктивной болезнью легких на ранних стадиях заболевания является особенно актуальным. Также важным является поиск простого неинвазивного метода ранней диагностики функционального состояния эндотелия в этой группе пациентов.

Таким образом, работа Куваева Вадима Сергеевича «Комплексная оценка эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких» посвящена решению достаточно сложной и важной задачи в клинике внутренних болезней, а актуальность ее несомненна.

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

Диссертационная работа на достаточном клиническом материале. Результаты работы основаны на обследовании и наблюдении 103 обследованных лиц, включая 25 человек группы контроля, 30 человек в группе курильщиков, 23 пациента с хронической обструктивной болезнью легких I стадии и 25 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II стадии. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, которое включало в себя клиническое обследование, физикальное обследование, флюорографию или рентгенологическое исследование легких,

электрокардиографическое исследование, общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови, эхокардиографического исследования, определение лодыжечно-плечевого индекса, ультразвукового доплерографического исследования с определением толщины комплекса интима-медиа, функции внешнего дыхания. Для оценки степени выраженности системного воспаления проводилась оценка уровня С-реактивного белка, фибриногена, общего холестерина и липидного спектра. Для оценки наличия и степени выраженности различных функций эндотелия определялся уровень фактора Виллебранда, эндотелина-1, фактора роста сосудистого эндотелия. Функциональное состояние эндотелия, а также типы микроциркуляторных нарушений оценивались методом лазерной доплеровской флоуметрии аппаратом «ЛАКК-2». Новизна исследования и полученных результатов не вызывает сомнения.

В работе автор научно обосновал и сформулировал критерии ранней диагностики нарушения функции эндотелия методом лазерной доплеровской флоуметрии, которые позволяют подозревать развитие атеросклеротических изменений в сосудистой стенке. Было показано, что параметры лазерной доплеровской флоуметрии тесно взаимосвязаны с наиболее ранним маркером повреждения эндотелия – уровнем эндотелина-1. С помощью современных методов статистического анализа обоснована высокая чувствительность и специфичность метода лазерной доплеровской флоуметрии для выявления нарушений функции эндотелия.

Достаточный объем проведенных исследований, высокий методологический уровень, грамотная интерпретация результатов позволили автору сделать обоснованные выводы, полностью соответствующие поставленным задачам работы. Статистический анализ данных подтверждает достоверность исследований, обоснованность выводов и практических рекомендаций.

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

В работе рассмотрены фундаментальные аспекты развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза у больных на ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких. Предлагается возможность ранней диагностики данных изменений на основании простого неинвазивного метода лазерной доплеровской флоуметрии. На практике при амбулаторном или стационарном обследовании пациентов с хронической обструктивной болезни легких возможно осуществление скрининга с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии, что способствует выявлению начальных признаков эндотелиальной дисфункции.

Полученные данные позволят сформировать группы пациентов с высокой вероятностью развития атеросклероза. Эти пациенты могут быть своевременно направлены для дополнительных исследований с целью подтверждения атеросклероза, что позволит, при установлении диагноза, вовремя назначить лечение.

### ***4. Оценка содержания диссертации***

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 80 отечественных и 121 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 33 рисунками.

Введение отражает актуальность исследования, цель, задачи, научную новизну и практическую значимость работы, а также личный вклад автора.

Обзор литературы в полном объеме освещает данные современных исследований по теме диссертации. Структура обзора построена логично: вначале описывается определение и распространенность хронической обструктивной болезни легких, отражаются основные факторы риска развития

данного заболевания, показаны основные функции эндотелия и понятие эндотелиальной дисфункции, затем указываются методы оценки функции эндотелия, роль курения в развитии эндотелиальной дисфункции у больных с хронической обструктивной болезнью легких, а также роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечно-сосудистой патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Во второй главе приведено подробное описание методов исследования. Работы выполнены с участием 103 пациентов, из них 25 человек контрольной группы, 78 продолжающих курить лиц составили основную группу, которая была разделена на 30 курильщиков без признаков бронхиальной обструкции, 23 пациента с хронической обструктивной болезнью легких I стадии и 25 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II стадии.

Исследования функционального состояния эндотелия проведено на аппарате лазерной доплеровской флоуметрии «ЛАКК-2» (ООО НПП «Лазма», Россия, 2010). Материал исследования достаточен. Методика исследования современна, соответствует сформулированным задачам.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. В первой подглаве отражены особенности нарушений липидного обмена, показано, что по мере прогрессирования хронической обструктивной болезни легких ухудшаются показатели липидного спектра, отмечается поражение периферических артерий. В то же время отражено, что нарушения в сосудистой стенке отмечаются уже в группе курильщиков, в то время как нарушения липидного обмена достоверно проявляются только в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с I стадии заболевания. Результаты исследования статистически подтверждены и хорошо иллюстрированы методом корреляционного анализа.

Во второй подглаве оценены изменения структуры и функции преимущественно правых отделов сердца. Выявлены начальные нарушения морфометрических параметров правых отделов сердца у пациентов с

хронической обструктивной болезнью легких, отмечена тенденция к повышению среднего давления в легочной артерии уже в группе курильщиков, однако развитие легочной гипертензии определено лишь у небольшого процента пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Отмечено нарушения диастолической функции правого желудочка у пациентов с начальными стадиями хронической обструктивной болезни легких. Проведен корреляционный анализ, выявивший взаимосвязь процессов ремоделирования правых отделов сердца, нарушения диастолической функции правого желудочка с средним давлением в легочной артерии.

В третьей подглаве отражено функциональное состояния эндотелия изученное методом лазерной доплеровской флоуметрии. Выявлено, что показатели базального кровотока достоверно изменяются лишь в группе пациентов со II стадией хронической обструктивной болезни легких, в то время как достоверные отклонения в параметрах амплитуды колебаний в сосудистом и эндотелиальном диапазонах отмечаются у пациентов на I стадии хронической обструктивной болезни легких. Отмечено увеличение частоты встречаемости неблагоприятных типов микроциркуляторных нарушения по мере утяжеления бронхиальной обструкции. Корреляционный анализ выявил взаимосвязь микроциркуляторных нарушений со степенью выраженности нарушений липидного обмена, поражением периферических артерий и нарушениями центральной гемодинамики. Данная глава хорошо иллюстрирована рисунками и графиками.

В четвертой подглаве автор провел исследование биохимических маркеров повреждения эндотелия, отразил наибольшую чувствительность уровня эндотелина-1, концентрация которого достоверно и значительно повышена уже в группе курильщиков. Также отражены нарушения регуляции тромбогенности, роста и тонуса сосудов, выраженность системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. С помощью корреляционного анализа выявлена тесная взаимосвязь

выраженности системного воспаления, нарушения функции системного воспаления, процессов ремоделирования миокарда с процессами атерогенеза в периферических артериях пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Выявлен ранний маркер повреждения эндотелия – уровень эндотелина-1. С помощью метода ROC-анализа показана высокая чувствительность и специфичность ряда параметров лазерной доплеровской флоуметрии как предикторов повреждения эндотелия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на ранних стадиях заболевания.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автором обобщены результаты своей работы и приведено краткое содержание предыдущих глав.

По теме диссертации опубликовано 9 работ, 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2013661792.

Данные диссертации 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.

По оформлению и содержанию диссертации принципиальных замечаний нет. В порядке дискуссии хотелось задать следующие вопросы диссертанту:

- 1) Был ли установлен, с учетом возраста, курения и других факторов риска, в процессе комплексного обследования диагноз ИБС?

- 2) Получали ли пациенты с нарушениями липидного обмена статины, если да, то анализировалось ли их влияние на системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию?
- 3) Были ли в исследовании пациенты, соответствующие критериям метаболического синдрома. Если да, то проводился ли анализ влияния компонентов метаболического синдрома на клиническое течение ХОБЛ?

#### ***5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации***

Автореферат соответствует существующим требованиям, достаточно полно 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***

заведующий кафедрой факультетской терапии  
государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего профессионального  
образования «Воронежская государственная  
медицинская академия имени Н.Н. Бурденко»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: (473) 259-38-05,  
sekr@vsmaburdenko.ru, vsmaburdenko.ru)

доктор медицинских наук,  
профессор

Будневский Андрей Валериевич