ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА
доктора медичних наук, професора
Опаріна Анатолія Георгійовича
на дисертаційну роботу Братусь Валентини Миколаївни
«Оптимізація діагностики та лікування хворих на силікоз в поєднанні з ішемічною хворобою серця на підставі оцінки процесів нейрогуморальної регуляції»,
подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 — внутрішні хвороби

Актуальність обраної теми

Пневмоконіози та хронічні форми ішемічної хвороби серця — дифузний кардіосклероз, стабільна стенокардія напруження — нерідко розвиваються у осіб працездатного віку і призводять до зниження якості життя та розвитку важких ускладнень. Тільки цих фактів, з огляду на відчутні клінічні та фінансові наслідки, могло б бути достатньо, щоб розглядати поставлене здобувачем науково-практичне завдання як актуальне для охорони здоров'я.

Мало вивченою, нерідко суперечливою, а в роботі терапевта та лікаря загальної практики дотепер не розкритою, є проблема поєднаної патології респіраторної та серцево-судинної систем, що в чималій мірі пов'язано з різноманіттям причин та механізмів розвитку захворювань. Найбільш істотні науково-теоретичні розробки, пов'язані з цією проблемою, не знайшли повного відображення в сучасній практичній медицині. Особливе значення ця проблема набуває у зв'язку з відсутністю системного підходу до нагляду за хворими з поєднаними хронічними захворюваннями на різних етапах динамічного спостереження, з урахуванням факторів дестабілізації морфофункціонального континууму бронхолегеневої та серцево-судинної систем.

Прогресування структурно-метаболічних, гемодинамічних, ендотеліальних, імунозапальних та оксидативних розладів за поєднаного

перебігу хронічної бронхолегеневої патології та ішемічної хвороби серця визначає необхідність розробки патогенетично обґрунтованої системи клінічного моніторингу для забезпечення максимальної ефективності лікування пацієнтів та власне протоколів терапії. Патогенетична гетерогенність такої кардіопульмональної патології визначає необхідність вивчення факторів її формування, конкретних механізмів реалізації кардіореспіраторних розладів, особливостей перебігу. Спільність окремих патофізіологічних механізмів потребує систематизації даних, зокрема, щодо оцінки стану нейрогуморальної регуляції та системи оксиду азоту з визначенням індикаторів клінічного моніторингу.

Незважаючи на розуміння того, що формування поєднаних клінічних варіантів захворювань, тяжкість перебігу та прогноз багато в чому пов'язані із впливом низки факторів, відомості про конкретні механізми впливу цих факторів на перебіг захворювання нечисленні, неоднозначні, дискретні, деякі мають взаємовиключний характер. Залишаються невивченими питання прогностичного значення індикаторів стану симпатоадреналової, серотонінергічної, гіпофізарно-наднирникової, гіпофізарно-тиреоїдної систем, а також метаболізму оксиду азоту у механізмах прогресування морфофункціональних змін бронхосудинного апарату та міокарду.

Вищезазначене є переконливим підґрунтям для вивчення спільних факторів ризику, клініко-анамнестичних і клініко-патогенетичних особливостей формування поєднаної патології у пацієнтів з поєднаним перебігом силікозу та ішемічної хвороби серця.

У свою чергу, ефективність діагностики, лікування та профілактики за поєднаного перебігу може бути істотно підвищена в умовах динамічного нагляду з урахуванням стану дихальної та серцево-судинної систем і особливостей метаболічних розладів, які їх визначають.

Таким чином, тема, обрана здобувачем, є актуальною та необхідною для розробки патогенетично обґрунтованої системи клінічного моніторингу з визначенням індикаторів кардіореспіраторних порушень та оцінки ефективності лікування хворих з поєднаним перебігом хронічної

респіраторної патології та ішемічної хвороби серця, а розгляд проблеми у вибраному аспекті є оригінальним та своєчасним.

Зв'язок теми з науковими програмами

Дисертаційну роботу виконано згідно з планом НДР Харківського національного медичного університету, вона є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх та професійних хвороб за темою «Удосконалення діагностики та профілактики прогресування професійних захворювань у ливарників на підставі вивчення системного запалення та кардіогемодинаміки» (номер держреєстрації 0113U002538), щодо яких здобувач був виконавцем.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Досягнення мети та виконання задач дослідження здійснено шляхом обґрунтування комплексної програми, основні етапи якої послідовно реалізовані у кількох аспектах: загальної клінічної характеристики, оцінки стану процесів нейрогуморальної регуляції, прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, системи оксиду азоту із подальшим визначенням інформативної значущості показників стану процесів нейрогуморальної регуляції та системи оксиду азоту при хронічному запальному захворюванні легень з наявною патологією серцево-судинної системи, обґрунтуванням та оцінкою комплексу заходів для корекції виявлених порушень при досліджуваній дихальній патології, поєднаній з ішемічною хворобою серця, аналізом та узагальненням виявлених патогенетичних механізмів порушень у хворих на хронічну патологію легень на різних стадіях клінічного перебігу при наявності ішемічної хвороби серця, обґрунтуванням доцільності використання розроблених засобів корекції.

Загалом проведено аналіз 128 випадків силікозу з наявністю (у 64 осіб) та відсутністю (у 64 осіб) ішемічної хвороби серця з ізольованими та поєднаними клінічними варіантами захворювань та результатів обстеження

80 практично здорових осіб контрольної групи, що ніколи не підлягали наднормативному впливові професійних шкідливостей.

Методологічною основою дисертаційного дослідження обрано принципи доказової медицини, детермінізму та визначення клініко-патогенетичних індикаторів порушень.

Здобувачем розроблено відповідний теоретико-методологічний підхід до вивчення інтегративних механізмів формування та розвитку поєднаних клінічних варіантів захворювань. В цілому вони є коректними, на їх підставі автором сформульовано висновки та практичні рекомендації, які ґрунтуються на матеріалах власних досліджень, достатньо аргументовані і доведені.

Таким чином, достатня кількість обстежених пацієнтів, сучасні методи дослідження та клініко-статистичного аналізу дозволяють вважати отримані наукові положення дисертації, висновки та запропоновані автором практичні рекомендації обґрунтованими і вірогідними.

Оцінка змісту дисертації

Рукопис дисертації побудовано за традиційним планом, викладено на 188 сторінках машинописного тексту, він складається зі вступу; огляду літератури; 5 розділів власних досліджень, включаючи аналіз та узагальнення отриманих результатів; висновків і практичних рекомендацій. Дисертаційну роботу достатньо ілюстровано, матеріал наводиться у 24 таблицях і 40 рисунках, що дозволяє більш глибоко і чітко уявити характер змін досліджених показників.

Огляд літератури повністю розкриває сучасні уявлення про фактори ризику поєднаних захворювань дихальної та серцево-судинної систем, спільні механізми у формуванні коморбідної патології дихальної системи та ішемічної хвороби серця. Огляд викладений грамотною літературною мовою, сприймається легко. Цей розділ завершується аналізом недостатньо досліджених питань і обґрунтовує необхідність їх подальшого вивчення. Для викладення оглядового розділу використано 305 джерел, що відображені у

бібліографічному списку. Список використаної літератури складений згідно чинному стандарту.

На підґрунті аналізу літературних джерел сформульовано мету роботи та визначено завдання. Формулювання мети обґрунтоване, завдання відповідають поставленій меті і мають самостійне значення для позв'язання поставленої здобувачем проблеми сучасної клінічної медицини у галузі внутрішніх хвороб.

У другому розділі дисертації наведено концептуальну модель та програму дослідження, надано характеристику контингенту обстежених осіб. Далі здобувач послідовно описує методологічні критерії і процедуру дослідження, дає аналіз методів дослідження, якими він користувався. Слід підкреслити, що усі методи підпорядковані сформульованої проблеми, меті та поставленим завданням і орієнтовані на предмет та об'єкт дослідження. Задекларовано, що засоби вимірювань, які використано у роботі, пройшли державну метрологічну перевірку у визначеному порядку і відповідають нормативним.

У третьому розділі наведено докладну клінічну характеристику обстеженого контингенти, клініко-анамнестичні, клініко-гігієнічні та синдромологічні особливості поєднаних варіантів хронічного респіраторного захворювання та ішемічної хвороби серця. Дані факти становлять інтерес для лікарів-терапевтів, спеціалістів суміжних профілів при застосуванні відповідної профілактичної роботи з населенням.

У третьому розділі наведено не тільки клінічну характеристику пацієнтів, яка доводить верифікованість діагнозу, а й порівняльний її аналіз за поєднаної патології та ізольованих варіантах захворювань. Одержані дисертантом дані переконливо свідчать про відмінності клінічного перебігу хвороб в умовах їх поєднання у порівнянні з ізольованими клінічними варіантами.

У четвертому розділі визначено та представлено динаміку процесів нейрогуморальної регуляції на різних стадіях клінічного перебігу досліджуваної дихальної патології, поєднаної з ішемічною хворобою серця,

індикатори стану ключових нейрогормональних систем (катехол-, серотонінергічної, гіпофізарно-наднирникової та гіпофізарно-тиреоїдної), що беруть участь у патоморфогенезі кардіореспіраторних розладів та доведено інформативну значущість показників стану процесів нейрогуморальної регуляції у хворих на хронічну респіраторну патологію з ішемічною хворобою серця.

П'ятий розділ. Характеристика клініко-патогенетичних аспектів поєднаної патології, визначена у попередніх розділах, доповнено результатами оцінки стану системи оксиду азоту на різних стадіях клінічного перебігу хронічної дихальної патології з ішемічною хворобою серця в контексті динаміки змін показників обміну оксиду азоту, стану прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. У заключному підрозділі обґрунтовано інформативну значущість показників системи оксиду азоту у хворих на досліджуване хронічне респіраторне захворювання з ішемічною хворобою серця.

У шостому розділі описано комплексну патогенетичну терапію хворих на бронхолегеневу патологію з ішемічною хворобою серця.

У сьомому розділі встановлені раніше закономірності формування кардіореспіраторних порушень за силікозу у поєднанні з ішемічною хворобою серця простежено в аспекті аналізу та узагальнення результатів дослідження. Визначено механізми клінічної реалізації нейрогуморальних порушень за поєднаної патології, що обумовлюються середовищними та внутрішніми факторами і відбуваються у кардіоваскулярному та імунозапальному континуумах із загальними та специфічними проявами. Отримані результати важливі не тільки для розуміння патогенезу дослідженої поєднаної патології, а й відкривають нові можливості для первинної й вторинної профілактики, діагностики та оцінки можливості лікування таких пацієнтів. Тут же автор підводить підсумки представлених в роботі результатів дослідження, змістовно та доказово пояснює найбільш важливі факти та положення. Проведений аналіз вказує на компетентність здобувача.

Важливим та перспективним є розроблений дисертантом комплекс заходів для корекції виявлених порушень функціонального стану організму хворих, що ґрунтується на використанні препаратів з неспецифічними механізмами дії (тіотриазоліну, кверцетину). Такий підхід є новим, що підтверджується патентом України на корисну модель.

З дисертаційної роботи виходять сім висновків, які повністю відповідають завданням дослідження та відображають основні положення дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації сформульовано чітко, вони доступні для використання в широкій практиці закладів охорони здоров'я.

Таким чином, великий об'єм клінічних даних, аналіз отриманих результатів дозволили здобувачу підтвердити за допомогою якісного статистичного аналізу достовірність положень, висновків та практичних рекомендацій, що в повній мірі відображено у рукописі дисертації.

Автореферат відображає основні положення дисертації.

Новизна дослідження і отриманих результатів

Співставлення відомих даних і результатів роботи дозволяє зробити висновок про новизну ряду положень.

Принципово новою є розробка патогенетично обґрунтованої системи клінічного моніторингу з урахуванням провідних факторів ризику, що є спільними для хронічної респіраторної патології та хронічних форм ішемічної хвороби серця. Визначення факторів, маркерів, індикаторів порушень та їх впливу на розвиток поєднаної патології, дозволило обґрунтувати принципи диференційованого підходу до профілактики, діагностики та оцінки ефективності лікування пацієнтів.

Вперше здійснено вивчення патогенезу силікозу, поєднаного з ішемічною хворобою серця, з позицій виявлення порушень в системах підтримки гомеостазу, що поповнило наукову базу для розробки та впровадження комплексу терапевтичних заходів. Встановлено активацію

гормональної та медіаторної ланок симпатоадреналової системи у хворих на хронічне респіраторне захворювання, поєднане з ішемічною хворобою серця.

Доведено, що у патогенезі хронічної бронхолегеневої патології залежно від стадії клінічного перебігу та наявності ішемічної хвороби серця суттєвою ланкою є десинхронізація функціонування гіпофізарно-наднирникової та гіпофізарно-тиреоїдної систем.

Виявлено підвищення кінуренінового шляху перетворень триптофану на тлі зниження серотонінового за поєднання хронічної респіраторної патології з ішемічною хворобою серця, тоді як за відсутності ішемічної хвороби серця, навпаки, підвищення серотонінового шляху на фоні зниження кінуренінового.

Узагальнено клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічної патології легень в поєднанні з ішемічною хворобою серця з метою розробки нових терапевтичних схем, спрямованих на основні причини захворювань при скороченні несприятливих ефектів.

Здобув подальшого розвитку той факт, що у хворих на хронічну респіраторну патологію незалежно від стадії клінічного перебігу та наявності сполученої патології серцево-судинної системи відбувається зсув прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у бік збільшення вільнорадикальних процесів; крім того, обґрунтовано розвиток ендотеліальної дисфункції при хронічній бронхолегеневій патології в поєднанні з ІХС внаслідок дефіциту сильного вазодилятатора – оксиду азоту, розвитку оксидативного стресу, наявності гіперхолестеринемії.

Новизну отриманих наукових результатів захищено патентом на корисну модель (№ 96758 Україна, МПК G01N 33/00. Спосіб діагностики прогресування силікозу від I до II стадії у хворих з ішемічною хворобою серця / Капустник В.А., Братусь В.М.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет МОЗ України; заявл. 29.09.2014; опубл. 10.02.2015, Бюл. № 3.).

Таким чином, можна стверджувати, що дисертаційна робота Братусь В. М. є суттєвим внеском у розробку питань патогенезу, покращення

діагностики та профілактики поєднаного перебігу хронічної професійної бронхолегеневої патології та захворювань серцево-судинної системи.

Значимість результатів дослідження для науки та практики

Теоретична цінність дослідження полягає у реалізації системного підходу до удосконалення діагностики та профілактики поєднаних клінічних варіантів хронічної патології дихальної системи та ішемічної хвороби серця на підставі визначення порушень процесів нейрогуморальної регуляції та системи оксиду азоту.

Результати дослідження дозволили розробити концепцію удосконалення методів діагностики й прогнозу прогресування, лікування та профілактики хронічної бронхолегеневої патології у поєднанні з ішемічною хворобою серця шляхом вивчення патогенетичних аспектів, особливостей клініки та перебігу поєднаної патології від характеру виявлених факторів; розроблення нових методів профілактики, діагностики та обґрунтування лікувальних підходів; оптимізації критеріїв проведення медико-соціальної експертизи цієї коморбідної патології.

Повнота викладання матеріалів дисертації в опублікованих працях

Отримані результати у повній мірі відображено автором у 15 наукових працях, із них 6 статтей у фахових виданнях, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних досліджень (2 у іноземних журналах), 8 тез у матеріалах наукових форумів, 1 патент України на корисну модель. Це відповідає встановленим вимогам до дисертацій, що подаються на здобуття наукового ступеня кандидата наук.

Впровадження отриманих результатів і рекомендацій щодо їх використання

Результати досліджень впроваджено в практичну охорону здоров'я у терапевтичних відділеннях клініки НДІ гігієни праці і профзахворювань ХНМУ, медико-санітарних частин ПАТ «Харківський тракторний завод», ДП

завод «Електроважмаш», ПАТ «Харківський плитковий завод», 5-ої міської клінічної лікарні м. Полтави, КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4 ДОР», КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова»; в навчальний, лікувально-консультативний процес та науково-дослідну роботу на кафедрі внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

Результати дисертаційного дослідження можуть широко використовуватись в роботі терапевтичних, пульмонологічних, кардіологічних відділень лікарень, лікарів загальної практики – сімейної медицини, а також у навчальному процесі вищих медичних навчальних закладів.

Недоліки і зауваження

Принципових недоліків у власне дисертаційній роботі не встановлено.

Однак, слід відзначити наступні зауваження та побажання, які виникли при рецензуванні рукопису дисертації.

У розділі «Об'єм та методи дослідження» не обов'язково детально описувати класифікацію силікозу, а також кожну з методик дослідження, якщо вони є стандартними, не розробленими особисто автором чи надновітніми і не відомими широкому загалу; достатньо було б назвати відповідні класифікацію, метод чи методику, надати загальну характеристику, назву, виробника й країну походження реактивів та/або обладнання и навести посилання на загальнодоступну літературу, де описано деталі.

У третьому розділі і далі деякий ілюстративний матеріал бажано унаочнити позначками щодо вірогідних відмінностей між порівнюваними групами (див., наприклад., табл. 3.7; рис. 4.1 тощо).

У цьому ж розділі і дані слід звернути увагу на методологічно некоректний підхід, коли в межах одного масиву даних, в тому числі в одній спільні таблиці центральні закономірності величини одного й того ж параметру описано різними статистичними показниками. Див., наприклад,

табл. 4.3, де активність моноаміноксидази-Б виражено в одних порівнюваних групах у вигляді середнього арифметичного значення з середнім квадратичним відхиленням, а у інших — у вигляді медіани та міжквартільного розмаху.

Загалом по тексту подекуди зустрічаються окремі орфографічні, пунктуаційні помилки, русизми, а також слововживання, яке семантично та стилістично не відповідає характеристикам наукового тексту.

Проте, жодне з вищеозначеного не перекреслює теоретичної та практичної значущості результатів дослідження та положень, що виносяться на захист.

У порядку дискусії хотілося б почути відповіді на наступні питання:

1. Як Ви можете пояснити встановлений Вами факт, що у хворих основної групи спостерігається достовірне зниження тиреотропіну та тироксину відносно групи порівняння і чи може це мати клінічні наслідки?

2. Чи проводили Ви динамічне спостереження за пацієнтами із поєднанням досліджуваної бронхолегеневої патології та ішемічної хвороби серця з метою оцінки характеру динаміки досліджуваних Вами механізмів кардіореспіраторних розладів?

3. Чи проводили Ви оцінку клініко-економічного та соціального аспектів впровадження результатів Вашого дослідження у практичну охорону здоров'я?

Відповідність дисертації вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів...» та обраній спеціальності

Дисертаційна робота Братусь В. М. за своєю актуальністю, теоретичним і практичним значенням, новизною та отриманими результатами відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів...» щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук та паспорту спеціальності 14.01.02 — внутрішні хвороби.

Заключення. Дисертаційна робота Братусь Валентини Миколаївни «Оптимізація діагностики та лікування хворих на силікоз в поєднанні з

ішемічною хворобою серця на підставі оцінки процесів нейрогуморальної регуляції» є самостійною закінченою науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що розв'язують для внутрішньої медицини конкретне наукове завдання: удосконалення діагностики та профілактики хронічної респіраторної патології (силікозу) в поєднанні з серцево-судинним захворюванням (ішемічною хворобою серця) на основі вивчення порушень в системах підтримки гомеостазу, удосконалення наукової бази для розроблення та впровадження комплексу терапевтичних заходів. За актуальністю, методичним рівнем, об'ємом проведених досліджень, науковою новизною результатів, обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій ця дисертаційна робота відповідає вимогам П. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року та № 656 від 19 серпня 2015 року щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує присудження відповідного наукового ступеня.

Професор кафедри терапії,
ревматології та клінічної фармакології
Харківської медичної академія
післядипломної освіти МОЗ України,
д. мед. н., професор **А. Г. Опарін**

Підпис [illegible] засвідчую
Вчений секретар