

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Ніколенко Євгена Яковича,
завідувача кафедрою загальної практики – сімейної медицини
Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна
на дисертаційну роботу Істоміної Ольги Володимирівни
на тему «Оптимізація діагностики ендотеліальної дисфункції та
прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання
легень в поєднанні з гіпертонічною хворобою », подану на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук
за фахом 14.01.02 – внутрішні хвороби**

Актуальність обраної теми

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з найбільших проблем охорони здоров'я на сьогоднішній день. В медико-соціальному та економічному плані воно є однією з основних причин захворюваності та смертності. Люди страждають від цього захворювання роками і передчасно вмирають від нього або від його ускладнень. У всьому світі спостерігається прискорене зростання ХОЗЛ внаслідок тривалого впливу факторів ризику і старіння населення.

Частка ХОЗЛ, як однієї з провідних причин смертності, постійно збільшується. Так, у 1990 році ХОЗЛ була на 6-му місці серед причин смертності, до 2020 року переміститься на 3-тє місце. На ХОЗЛ страждає від 8 до 22 % дорослих у віці 40 років і більше. Сучасні дані GOLD, останніх років свідчать, що причиною смертності у пацієнтів із ХОЗЛ середнього ступеня важкості є супутня патологія кардіоваскулярної системи (близько 40% в структурі смертності), тоді як смертність при ізольованому перебігу ХОЗЛ незначна (<5%). На сьогоднішній день хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічна хвороба – є найбільш розповсюдженими захворюваннями. В сучасній літературі широко висвітлюється проблема впливу коморбидності на клінічний перебіг основного соматичного захворювання, найближчий і віддалений прогноз

хворих, тому дана робота по науковій актуальності та практичну значимості не викликає сумнівів, що обумовлено високою частотою наявності гіпертонічної хвороби у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Останнім часом з'явилися дані про роль ендотеліальної дисфункції в умовах системної гіпоксії, оксидативного стресу, хронічного системного запалення, дисбалансу ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що призводить до формування змін системного артеріального русла у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ. Вивчення і вирішення цих питань, їх обґрунтування є надзвичайно важливими для теорії і практики та розроблення нових підходів до діагностики та прогнозування перебігу ХОЗЛ в поєднанні з ГХ.

Не до кінця вивченими залишаються зміни у функціонуванні ендотелію, призначенням якого є інтеграція всіх систем та органів у одне ціле. Проблема ендотеліальної дисфункції привертає багатьох науковців, оскільки є одним з предикторів морфологічних змін у судинній стінці, при цьому, як правило, носить системний характер та виявляється не лише у крупних судинах, але й у мікроциркуляторному руслі. В умовах системної гіпоксії, оксидативного стресу, хронічного системного запалення, що притаманне ХОЗЛ, відбуваються різноманітні зміни у функціонуванні ендотелію, а наявність дисбалансу ренін-ангіотензин-альдостеронової у хворих на ГХ чинить пошкоджуючу дію на інтиму судин.

Виявлення механізмів формування деяких дисфункцій ендотелію при коморбідності, розкриває нові аспекти щодо ранньої діагностики цих двох захворювань. У дослідженнях останніх років ХОЗЛ активно розглядається як системне захворювання, що призводить до напруги деяких компенсаторних механізмів в організмі людини. Багато ланок патогенезу ХОЗЛ недостатньо висвітлені в літературі та вимагають подальшого вивчення.

**Ступінь обґрунтованості і достовірності основних наукових положень,
висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертаційна робота, що подана до захисту, є закінченим науковим дослідженням, в якому були детально досліджені показники ендотеліальної дисфункції, протеолітичних систем та вазоактивних пептидів, гормонів та нейромедіаторів, біометалів та розроблено класифікаційні функції щодо оптимізації діагностики та прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень з супутньою гіпертонічною хворобою.

Ступінь обґрунтованості і достовірності основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих автором у дисертації, на мій погляд, достатня. Кількості обстежених осіб (145) та об'єму досліджень достатньо для проведення належного аналізу і отримання статистично достовірних результатів. Спектр методик проведених досліджень адекватний.

Наукова новизна

У роботі переконливо доведено, що у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби має місце прогресування дисфункції ендотелію, що підтверджується підвищенням активності iNOS на 90,4%, АПФ на 77,3%, карбоксипептидази N на 47,5%, адреналіну 57,6% й зниженням ВПІ на 50,3%ю

У роботі знайшли підтвердження дані, що поєднання ХОЗЛ та ГХ негативно впливає на морфо-функціональні характеристики серця, що проявляються ранішнім формуванням діастолічної дисфункції обох шлуночків та виникненням гіпертрофічних типів ремоделювання.

Автором вперше на підставі дискримінантного аналізу побудовано класифікаційні функції, що дало можливість розроблено алгоритм прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень при наявності гіпертонічної хвороби.

Структура та обсяг роботи

Дисертаційна робота Істоміної Ольги Володимирівни побудована за загальноприйнятим планом. Об'єм дисертації викладений на 177 сторінка та

включає вступ, огляд літератури, результати власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки і практичні рекомендації. Список використаної літератури включає 93 вітчизняних і 246 зарубіжних авторів.

Дисертаційну роботу написано літературною мовою, грамотно. Стиль викладених матеріалів дослідження, наукових положень, висновків та практичних рекомендацій забезпечує якість та доступність їх сприйняття. Робота ілюстрована таблицями і малюнками, значно полегшує сприйняття викладеного матеріалу.

У вступі автором лаконічно обґрунтована актуальність теми дисертації, чітко сформульовані цілі і завдання дослідження, а також його наукова новизна і практичне значення одержаних результатів.

У огляді літератури висвітлений сучасний стан проблеми хронічного обструктивного захворювання легень, а також гіпертонічної хвороби. Коректно освітлені сучасні уявлення про патогенетичні механізми цих нозологій. Оцінка літературних даних даної теми демонструє аналітичні здібності автора. Огляд літератури викладений відповідно до цілі та завдань досліджуваної проблеми, що дозволило дисертантові обґрунтувати необхідність і доцільність проведення даного наукового дослідження.

Глава "Матеріали та методи дослідження" містить характеристику клінічних груп, сучасні методи дослідження, адекватні поставленим завданням роботи. Проведений автором аналіз перебігу хронічного обструктивного захворювання легень демонструє посилення тяжкості основного захворювання на тлі супутньої гіпертонічної хвороби за усіма досліджуваними клініко-фізіологічними параметрами.

Результати дослідження системи оксиду азоту у обстежених осіб демонструють переважання токсичного впливу його надлишків на судинну стінку, що здатне посилювати запалення дихальних шляхів за рахунок підвищення судинної проникності. В роботі надана динаміка ендотелійпошкоджуючих стимулів за умов наявності супутньої патології.

Висновки цього розділу вносять вагомий внесок у розкриття нових ланок патогенезу ХОЗЛ. Наявність ГХ у хворих призводить до порушення синтезу та метаболізму оксиду азоту, внаслідок чого відбувається розвиток оксидативного стресу. При дослідженні функціонування протеолітичних систем крові у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з гіпертонічною хворобою було виявлено підвищення активності ангіотензинперетворюючого ферменту та карбокипептидази N, що сприяє формуванню хронічної активації ендотелію з наступним розвитком його дисфункції. При дослідженні активності симпатoadреналової системи, було виявлено зростання рівню адреналіну, норадреналіну та дофаміну. Отримані дані свідчать про порушення метаболічних функцій легень та ролі катехоламінів у виникненні та прогресуванні ГХ та ендотеліальної дисфункції. Крім того, в роботі проведено аналіз вазоактивного інтестинального пептиду, виявлене підвищення якого було виявлено лише у групі з поєднаною патологією. На підставі цих змін, було зроблено висновок про його роль у патофізіологічних процесах розвитку ХОЗЛ на тлі ГХ. Такі ж результати були отримані відносно васкулоендотеліального фактору росту, що може розглядатись як компенсаторна реакція спрямована на нормалізацію гемодинаміки за умов системної гіпоксії. Проведений автором аналіз стану біогенних елементів та рівня органоспецифічних ферментів виявив системний вплив коморбідної патології на зміни структурно-функціонального стану клітинних мембран інших органів та тканин, розбалансування енергетичного гомеостазу, напруження адаптаційних механізмів.

Дисертація закінчується висновками та практичними рекомендаціями, які науково обґрунтовані і логічно витікають з суті проведених досліджень.

Дисертаційну роботу оформлено згідно вимогам положення Міністерства освіти і науки України, структурою і об'ємом не викликає зауважень.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження

Основні результати, висновки та рекомендації можуть бути широко використані для вивчення особливостей патогенезу і діагностики, а також у вирішенні питань профілактики хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в поєднанні з гіпертонічною хворобою у терапевтичних, пульмонологічних та кардіологічних відділеннях, у процесі навчання студентів медичного профілю та на курсах удосконалення лікарів.

Зауваження і запитання

Поряд з достоїнствами дисертаційної роботи, мають місце деякі недоліки, які не носять принциповий характер і можуть бути легко усунені. Слід відмітити відсутність клінічних прикладів, що було б ілюстративною прикрасою роботи, проте це не знижує цінність дисертаційної роботи.

У процесі ознайомлення з даною роботою виникли наступні запитання:

1. На Вашу думку, яке з двох захворювань: хронічне обструктивне захворювання легень чи гіпертонічна хвороба більшою мірою обумовлює зміни у функціональному стані ендотелію?
2. Як Ви можете пояснити за рахунок чого реалізується негативний вплив індуцибельної синтази оксиду азоту на поєднаний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби?

Таким чином, дисертаційна робота Істоміної Ольги Володимирівни «Оптимізація діагностики ендотеліальної дисфункції та прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в

якій визначено доцільність вивчення маркерів ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ із супутньою ГХ та без ГХ.

Дисертація оформлена відповідно стандарту та відображає особистий внесок автора у справу оптимізації вітчизняної медичної допомоги при таких розповсюджених патологіях, якими є хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічна хвороба.

Враховуючи актуальність теми, ефективне вирішення задачі, сучасний рівень методичного виконання, достатній об'єм, що дозволило зробити об'єктивні висновки, наукову новизну, практичну значущість основних положень та висновків, перспективи та переваги подальшого впровадження одержаних результатів, дисертаційна робота «Оптимізація діагностики ендотеліальної дисфункції та прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою» відповідає п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 року та №656 від 19.08.2015 року, що пред'являються до дисертацій на одержання наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.02 - внутрішні хвороби. Автор роботи заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри
загальної практики – сімейної медицини
Харківського національного університету
ім В. Н. Каразіна МОН України
д. мед. н., професор



Є. Я. Ніколенко

*Згідно професора
Ніколенко Є. Я. забурено.
Директор Сашиник Т. П. Сef*