

## ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук **Рудика Юрія Степановича**, завідувача відділом клінічної фармакології і фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ “Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України” на дисертаційну роботу Істоміної О. В. на тему «Оптимізація діагностики ендотеліальної дисфункції та прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень в поєднанні з гіпертонічною хворобою» представлену в спеціалізовану вчену раду Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.02 – внутрішні хвороби

### Актуальність теми

Серед захворювань бронхолегеневої системи одне з провідних місць займає хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). У структурі неінфекційних захворювань воно займає одне з провідних місць, поряд із серцево-судинними, онкологічними захворюваннями і діабетом. На ці 4 групи захворювань припадає приблизно 82% всіх випадків смертності. В Україні, згідно з проведеними епідеміологічними дослідженнями в 2007-2011 роках на захворюваність ХОЗЛ серед легеневої патології припадає 11%. В свою чергу, поширеність гіпертонічної хвороби (ГХ) знаходиться в діапазоні 30-45% загальної популяції, різке зростання якої корелює з віковим чинником. У середньому, розповсюдженість ГХ у хворих на ХОЗЛ складає до 40%.

Останнім часом ХОЗЛ розглядається як системне захворювання, за рахунок потенціювання системного запалення та гіпоксемії. ХОЗЛ у поєднанні з ГХ має свої особливості, зумовлені тісним функціональним зв'язком між системами гемодинаміки і дихання, що призводять до взаємного обтяження цих патологічних станів.

В якості потенційних системних проявів ХОЗЛ розглядається також пошкодження ендотелію з розвитком ендотеліальної дисфункції (ЕД). Дисфункція ендотелію лежить в основі порушення механічних властивостей артерій, що в свою чергу має негативний вплив на гемодинаміку і може стати причиною кардіоваскулярної патології. Також вона виступає в якості перших проявів судинної патології при ХОЗЛ, посилюючи ранню наростаючу дихальну недостатність, гіпоксію і гіпоксемію. Однією з причин виникнення ЕД є дисбаланс релаксаційних властивостей ендотелію, що пов'язано з порушенням обміну оксиду азоту, впливу ренин-ангіотензивної та калікреїн-кікінової систем на регуляцію вазальних систем. Відомо, що активація РААС призводить до стимулювання вазоконстрикторних ефектів зі структурними змінами серця та судин. Та відносно ХОЗЛ дослідження зосереджувались на симптомах затримки рідини у організмі, та нема чітких даних щодо активації ренин-ангіотензинової системи у загальній популяції ХОЗЛ.

Відомо, що вазоактивний інтестинальний пептид відноситься до системних вазодилітаторів та бере участь у формуванні бронхіального тону та має здатність протидіяти бронхоспазму. Однак залишається цікавим з наукової точки зору, питання, щодо його рівня у крові хворих на поєднану патологію. Також важлива роль належить васкулоендотеліальному фактору росту (ВЕФР), який виконує роль не лише активації ангіогенезу, але й реалізує вазодилітацію та протизапальну дію. На сучасному етапі активно розглядається роль ВЕФР у таких галузях медицини як онкологічні захворювання та патологія вагітності. Також залишається відкритим питання щодо його активності у хворих на ГХ на тлі ХОЗЛ.

Враховуючи системні прояви ХОЗЛ, будуть відзначатись зміни в роботі не лише кардіоваскулярної системи, але й інших систем організму та поєднаних з ними порушеннями тканинного обміну, стану внутрішніх органів, що також буде прогностично несприятливим фактором у відношенні розглянутої патології.

Тож недостатньо вивченими залишаються питання ролі ендотеліальної дисфункції у формуванні змін системного артеріального русла у хворих на ХОЗЛ із супутньою ГХ. Актуальним залишається питання ранньої діагностики та прогнозування поєднаної патології, а це диктує необхідність подальшого вивчення механізмів розвитку розглянутої коморбідної патології.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України «Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику за хронічного обструктивного захворювання легень» (№ державної реєстрації 0116U004989), термін виконання 2014-2017 рр. Здобувачем проведено аналітичний огляд літератури, здійснено патентний пошук. Здобувач брала участь у відборі хворих, вивченні їх клінічного стану, формуванні груп спостереження, створенні бази даних для статистичної обробки.

#### **Значення одержаних результатів для науки й практики та рекомендації щодо їх можливого використання.**

Оцінюючи найважливіші здобутки дисертаційної роботи варто вказати на результати, що мають вагому наукову новизну. У роботі визначено патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції у розвитку поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби. Виявлено взаємозв'язки між маркерами дисфункції ендотелію і розвитком судинних розладів та гемодинамічних показників. Встановлені такі найбільш інформативні показники, як адреналін, ВІП, активність іNOS, АПФ і карбоксипептидази N, щодо оптимізації діагностичних і профілактичних заходів при хронічному обструктивному захворюванні легень у сполученні з гіпертонічною хворобою. Наукова новизна роботи полягає у тому, що автор уперше розробив алгоритм прогнозування ступеня тяжкості хронічного обструктивного захворювання легень за наявності супутньої гіпертонічної хвороби, на підставі використання класифікаційних

функцій. Отримані результати дозволяють своєчасно виявляти дані захворювання, проводити профілактику та лікувальну корекцію. Наукова новизна роботи підтверджена державним патентом на корисну модель: “Спосіб оцінки ризику розвитку хронічного обструктивного захворювання легень у хворих на гіпертонічну хворобу” (деклараційний патент на корисну модель № 113096 U, МПК G01N 33/50 від 10.01.2017). Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність закладів охорони здоров'я.

**Ступінь обґрунтованості й вірогідності основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота Істоміної О. В. - завершене наукове дослідження. Основні положення базуються на аналізі широкого спектру клінічних, лабораторних, інструментальних, біохімічних, імуноферментних та спектрофотометричних показників.

Для вирішення поставлених у дисертаційній роботі завдань обстежено 100 осіб, які були розподілені на дві групи. До основної групи було залучено 55 хворих на ХОЗЛ з супутньою ГХ (35 чоловіків та 20 жінок). Групу порівняння складала 45 осіб з ізольованим перебігом ХОЗЛ (34 чоловіка та 11 жінок). До контрольної групи було залучено 45 умовно-здорових осіб. Усі обстежені були у віці від 39 до 68 років. Середній вік хворих I групи склав  $53,8 \pm 5,08$  років, II групи -  $56,06 \pm 3,97$  років, групи контролю -  $53,44 \pm 6,77$ .

Число спостережень у групах порівняння є достатнім для отримання достовірних розбіжностей при проведенні статистичного аналізу. Обробку даних здійснено із застосуванням методів параметричної та непараметричної статистики, аналіз взаємозв'язків між показниками, що вивчалися, було проведено, використовуючи кореляцію Спірмена (r). Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали при  $p < 0,05$ , що підтверджує обґрунтованість та достовірність отриманих в результаті дослідження наукових положень, висновків та практичних рекомендацій.

Вищевикладене дає підставу вважати, дисертаційну роботу Істоміної О. В. виконаною на високому методичному рівні, що визначає ступінь обґрунтованості та достовірність кожного наукового положення, у якому проведено обстеження пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та гіпертонічною хворобою та осіб контрольної групи з використанням сучасних методів, що забезпечує високу інформативність дослідження. Отримані результати роботи оприлюднені на міжнародних, загальнонаціональних і регіональних наукових конференціях, опубліковані в наукових фахових виданнях.

### **Оцінка змісту та завершеності дисертації**

Дисертація побудована за традиційним планом і складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених, опису матеріалів і методів дослідження, результатів власних спостережень та їх обговорення, побудови моделі для прогнозування ступеня тяжкості хронічного обструктивного захворювання легень за наявності гіпертонічної хвороби, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків і практичних рекомендацій. Список літератури включає 339 наукових джерел, переважно закордонних авторів (246 джерела).

У вступі автор переконливо обґрунтувала актуальність обраної теми, чітко й конкретно сформулировала мету і задачі дослідження, виклала наукову та практичну значущість дисертаційної роботи.

У першому розділі, який є оглядом літератури, дисертант проводить аналіз літературних джерел, у яких висвітлені сучасні дані про особливості клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень в поєднанні з гіпертонічною хворобою, дисфункцію ендотелію та її біологічні маркери й стан функції ендотелію за хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби. Літературний огляд, який складається з 3 підрозділів, сприймається як єдиний узагальнюючий результат. Наукові джерела в огляді літератури є сучасними, переважають

роботи закордонних авторів, які всебічно висвітлюють стан проблеми, що розглядається.

У розділі 2 «Матеріал і методи дослідження» автор дослідження висвітлює наукові методики, використані у роботі та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих.

В розділі власних спостережень здобувачем, на фактичному матеріалі переконливо доведено, що у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою відбуваються значущі порушення у функціональному стані ендотелію. Відзначається підвищення активності фактору росту судин, активація вазоактивних пептидів, гормонів та нейромедіаторів, протеолітичних, що свідчить про кооперацію систем та наявність спільних ланок порушення регуляції судинного тонуусу в цих процесах. Порушення балансу біогенних елементів та наявність змін у активності органоспецефічних маркерів вказує на суттєву напруженість у структурно-функціональному стані мембран клітин багатьох органів та систем та ослаблення адаптаційного потенціалу організму. На підставі отриманих результатів отримано класифікаційні функції для прогнозування ступеня тяжкості хронічного обструктивного захворювання легень за наявності гіпертонічної хвороби.

У розділі «Узагальнення результатів дослідження» автор узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, аргументує зроблені висновки.

Висновки в (кількості 8) логічно впливають з результатів дисертаційної роботи, повністю відповідають поставленим задачам і відбивають погляд автора на досліджувану наукову проблему.

Дисертаційна робота викладена на 177 сторінках друкованого тексту, містить 22 таблиць та 34 рисунки.

За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 7 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з них 1 у

моноавторстві і 1 стаття у закордонному виданні, отримано 1 патент України на корисну модель, 7 тез у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Дисертаційна робота написана державною мовою, оформлена відповідно до вимог МОН України, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертаційна робота заслуговує високу позитивну оцінку, але слід зазначити деякі зауваження. Присутні деякі орфографічні помилки та русизми. Доречно приділити більше уваги кардіогемодинамічним показникам (САТ, ДАТ, ЧСС) в основній групі (ХОЗЛ+ГХ) та групі порівняння (ХОЗЛ). Але ці зауваження принципово не впливають на цінність результатів дисертаційної роботи.

У рамках наукової дискусії варто обговорити такі питання:

1. На Вашу думку, враховуючи особливості патогенезу ХОЗЛ в умовах поєднаного перебігу з ГХ, який із класів антигіпертензивних препаратів найбільш доцільно призначати таким хворим – інгібітори РААС чи блокатори АРАП?

2. Які патогенетичні механізми впливу васкулоендотеліального фактору росту на перебіг хронічного обструктивного захворювання легень в поєднанні з гіпертонічною хворобою?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Істоміної О. В. на тему «Оптимізація діагностики ендотеліальної дисфункції та прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень в поєднанні з гіпертонічною хворобою» є завершеним науковим дослідженням, виконаним на високому методологічному рівні, містить рішення важливої проблеми - удосконалення ранньої діагностики та підвищення якості прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень в поєднанні з гіпертонічною хворобою шляхом комплексної оцінки показників ендотеліальної дисфункції та її впливу на розвиток судинних розладів та гемодинамічних показників.

Таким чином, можна зробити висновок, що дисертація Істоміної О. В. на тему «Оптимізація діагностики ендотеліальної дисфункції та прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень в поєднанні з гіпертонічною хворобою» за актуальністю та ретельністю розробки наукової тематики, застосуванням та обсягом проведених сучасних методик дослідження, науковою новизною результатів, обґрунтованістю та науково-практичною цінністю висновків і практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих наукових працях у фахових виданнях повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07. 2013 та № 656 від 19.08.2015, що пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.02 - внутрішні хвороби.

Автор дисертації Істоміна О. В. заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.02. - внутрішні хвороби.

Завідувач відділу клінічної фармакології  
та фармакогенетики неінфекційних  
захворювань ДУ «Національний інститут  
терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»  
доктор медичних наук

Ю. С. Рудик

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
"НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

Відділ кадрів  
№04520485

ВІРНО

Посада Ст. інсп. з кадрів  
Підпис Ю. С. Рудик

" " 20 р.