

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора

Победенной Галины Павловны

на диссертацию **Семендяевой Елены Васильевны** на тему: **«Клинико-патогенетическая характеристика течения, лечение и современная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивным расстройством»**,

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Характерной чертой современного больного является коморбидность и полиморбидность – сочетание у одного человека нескольких заболеваний. При этом сосуществующие заболевания могут изменять клиническое течение каждого из них, усугубляя и осложняя его, способствуя увеличению объема проводимой терапии.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) к нынешнему году уверенно шагнула на 3 место среди всех причин смерти, имеет значительную распространенность во всем мире, что определяет не только ее медицинское, но и социальное значение. Значительный удельный вес артериальной гипертензии (АГ) в структуре сердечно-сосудистых заболеваний, ее негативная роль в развитии фатальных и околофатальных осложнений определяют пристальное внимание клиницистов к разработке методов диагностики и подходов к ее терапии. Патогенетическая связь ХОБЛ с АГ является доказанным фактом, однако, глубинные механизмы такого сочетания продолжают уточняться с целью повышения эффективности диагностики и разработки новых методов терапии. При каждом из заболеваний довольно часто регистрируются обструктивные эпизоды сна – обструктивное сонное апноэ (ОСА), которое не только снижает качество жизни, но и является дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Среди других форм коморбидности, существенно отягощающих течение ХОБЛ, рассматривают депрессию. При стабильном течении ХОБЛ тревожно-депрессивные нарушения отмечаются примерно в трети случаев, а у пациентов, недавно перенесших обострение, их частота существенно повышается. Тем не менее, коморбидности ХОБЛ с тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР), их диагностике и лечению уделяется недостаточно внимания. Коморбидность с депрессией является важным фактором низкого качества жизни у пациентов с ХОБЛ, низкой комплаентности, снижения приверженности к проводимому лечению, прогрессирования, частых обострений, формирования осложнений и фатальных исходов. А если к ХОБЛ с ТДР присоединяются эпизоды обструктивного сонного апноэ у лиц с суточными профилями АГ “non-dipper” или “night-peacker”, риск прогрессии течения и негативных исходов заболевания становится еще более вероятным. Оптимальная коррекция всех указанных состояний, сопутствующих ХОБЛ, повысит успешность лечения и качество жизни пациентов с такой сложной полиморбидностью.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В исследовании диссертантом Семендяевой Е.В. поставлена четкая цель повышения эффективности лечения и медицинской реабилитации больных с ХОБЛ, сочетанной с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивным расстройством.

Для реализации поставленной цели были определены ясные и конкретные задачи. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством пациентов с ХОБЛ – 189 человек, обследованных автором. Соискателем были проведены комплексные клинические, лабораторные, инструментальные исследования пациентов с ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, анкетирование пациентов для выявления уровня тревожности и депрессии. Для анализа влияния коморбидной АГ на течение основного заболевания и ХОБЛ на АГ были обследованы пациенты с ХОБЛ без сочетания с АГ – I контрольная группа и АГ без ХОБЛ – II контрольная группа. Диагностику и лечение обследованных лиц осуществляли согласно существующим рекомендациям. Оригинальность

исследования подчеркивает проведенное сомнологическое исследование, с помощью которого удалось выявить не только индексы десатурации, индексы апноэ/гипопноэ, но и индекс кардиального риска, существенно влияющего на течение и прогноз ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР.

У больных с ХОБЛ, сочетанной с АГ, выявлялись синдромы, которые не устраняли традиционные базисные средства лечения обоих коморбидных состояний и сохранялось ТДР. Из больных были сформированы репрезентативные подгруппы, которым назначалось дифференцированное лечение. Одна из подгрупп получала только базисные средства, другой - на этапе стационара базисную терапию дополняли препаратом L-аргинина, а в период амбулаторного лечения – препаратом глицина, что позволило улучшить полученные результаты и доказать рациональность и эффективность предложенных схем диагностики и лечения. Статистическая обработка результатов исследования и применение сравнительного анализа доказали достоверность полученных результатов, исследованные корреляционные связи между показателями – их взаимовлияние.

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования являются научно обоснованными и достоверными, т.к. базируются на достаточном клиническом материале, современных методах научного и статистического анализа.

Научная новизна результатов

Научная новизна исследования состоит в том, что в нем отражены углубленные представления о клиническом течении ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, в виде наличия диффузного слизисто-гнойного эндобронхита в 87% случаев, легочной недостаточности II степени в 80% случаев, суточного профиля АД «non dipper» в 69,8% случаев, «night picker» – в 17,4% случаев, повышении уровня реактивной тревожности в 1,2 раза по сравнению с больными ХОБЛ и в 1,5 раза – с больными АГ, личностной тревожности, соответственно, в 1,2 раза ($p < 0,05$) и в 1,3 раза ($p < 0,05$), уровня депрессии – в 1,2 раза ($p < 0,05$) и в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Впервые у пациентов с ХОБЛ, АГ и ТДР была показана взаимосвязь выраженности депрессии и активности дисметаболических процессов в организме

больных в виде оксидантного и нитрозивного стрессов. Впервые было продемонстрировано, что при сочетании ХОБЛ, АГ и ТДР количество метаболитов оксида азота в сыворотке крови при ЛН II степени у пациентов снижено по сравнению с больными ХОБЛ без АГ и ТДР. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, отмечается вторичная иммунная недостаточность за счет специфической и неспецифической иммунной защиты, что имеет важное значение в сегодняшний период неблагоприятной эпидемиологической ситуации по гриппу, ОРВИ и вирусным пневмониям. При этом в диссертационном исследовании соискатель доказала, что системное воспаление у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, в своем составе имеет иммунокомплексный компонент. Впервые было проведено сомнологическое исследование у больных ХОБЛ в сочетании с АГ и ТДР с определением индекса апноэ/гипопноэ, десатурации и кардиоваскулярного риска и показано, что у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, выявлены частые эпизоды ОСА, определяющие повышенный кардиальный риск из-за эпизодов десатурации с негативным прогнозом фатальных кардиальных событий у данных пациентов. Впервые было продемонстрировано, что базисные средства лечения обострения ХОБЛ и АГ не устраняют выраженности ТДР, его влияния на физическую активность и основные патогенетические звенья сочетанных болезней у пациентов и доказана клиническая и патогенетическая эффективность препарата L-аргинина в лечении обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, и препарата глицина – на амбулаторном этапе ведения таких больных.

Теоретическая и практическая значимость работы. Выявленные клинические и патогенетические особенности сочетания ХОБЛ с АГ и ТДР не только расширяют и углубляют понимание общих патогенетических звеньев механизма развития сочетанной патологии и позволяют объяснить возникающие проявления синдромов взаимного отягощения, но и дают ключи к повышению эффективности ее лечения и медицинской реабилитации. Разработаны и апробированы эффективные способы включения L-аргинина в комплексное лечение больных с обострением ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, и препарата глицина – в медицинской реабилитации больных с такой коморбидностью. Данные простые и

доступные меры позволили достигнуть более эффективных результатов лечения, изменить суточный негативный профиль АД у 12 % больных на более благоприятный, и тем, самым, потенциально улучшить у них прогноз в плане сердечно-сосудистого риска.

Научные результаты, полученные в диссертации, внедрены в практическую деятельность терапевтических отделений лечебных учреждений Донецкой Народной Республики и в педагогический процесс кафедр терапевтического профиля ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» и ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Структура и содержание диссертации.

Диссертация построена традиционно в соответствии с существующими требованиями, написана грамотно и логично.

Во введении диссертант аргументированно обосновала актуальность выполнения научного исследования, глубоко отразила степень разработанности темы, что позволило найти отправные точки для более детального изучения проблемы выбранной коморбидности, обозначить неисследованные аспекты, выбрать методы для их изучения, сформулировать цель и задачи работы. Совокупность полученных данных и их скрупулезный анализ позволили обозначить научную новизну исследования и обосновать положения, выносимые на защиту. В соответствии с требованиями, этот раздел содержит также подробные сведения об объеме апробации полученных в диссертации результатов на различных научно-практических форумах и в медицинской научной печати.

В 1-й главе «**Современные представления о течении и лечении хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с артериальной гипертензией на фоне тревожно-депрессивного расстройства (обзор литературы)**» автор подробно описывает имеющиеся в доступной литературе сведения об особенностях клинического течения ХОБЛ, АГ и ТДР при каждой из составляющих коморбидности, их патогенетические характеристики, акцентируя внимание на проблемах, которые остались вне поля зрения исследователей, но

могут оказаться существенными при их обнаружении у пациентов с указанной коморбидностью. Анализируя апробированные ранее терапевтические возможности лекарственных препаратов и способов воздействия на основные клинические показатели больных ХОБЛ, АГ и ТДР, диссертант рассматривает возможность применения при обострении ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, препарата L-аргинина, который позитивно зарекомендовал себя при каждой из коморбидных составляющих, и может быть применен при их сочетании.

Во 2 главе «**Материал и методы исследования**» диссертант дает подробную характеристику всем исследованным группам пациентов, описывает методы исследования и методики их применения, обосновывает их выбор и репрезентативность групп и подгрупп исследования, аргументирует выбор препаратов, дозы и путь их введения, определяет сроки наблюдения, описывает выбранные методы статистической обработки для анализа достоверности полученных результатов.

В главе 3 «**Клиническая характеристика хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивным расстройством**» диссертант у пациентов с обострением ХОБЛ, ассоциированной с АГ и ТДР, выявила особенности клинического течения ХОБЛ в виде наличия диффузного гнойного эндобронхита в 91,7% случаев, дыхательной недостаточности II степени в 80,0% случаев с другими клиническими проявлениями респираторного синдрома, а также, наряду с интоксикационным синдромом, сопутствующим обострению ХОБЛ в 100% случаев, гипертензивный синдром с суточным профилем АД “non dipper” в 68,9% случаев, астенический синдром у 94,2% больных, снижение толерантности к физической нагрузке по показателю в тесте с 6-минутной ходьбой по сравнению с аналогичными у пациентов только с ХОБЛ или АГ, а также тревожно-депрессивный синдром у всех пациентов (100%), выраженность которого, в среднем, в 1,3 раза превышала аналогичные показатели при каждой из моноболезней – ХОБЛ или АГ. Базисное лечение улучшало, но не нормализовывало клинические показатели пациентов с обострением ХОБЛ в ассоциации с АГ и ТДР, при этом основные данные толерантности к физической

нагрузке, суточный профиль АД, уровень тревожности и депрессии сохраняли свои характеристики по сравнению с группами больных с монозаболеваниями. Для аргументации такого заключения автор приводит клинический пример наблюдения за больными с избранной коморбидностью на фоне применения только базисных препаратов.

В главе 4 **«Патогенетическая характеристика больных хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивным расстройством под влиянием базисных средств лечения»** рассмотрены патогенетические механизмы сосуществования ХОБЛ и АГ с ТДР, а именно: оксидантный и нитрозивный стрессы с развитием вторичного иммунодефицита, которые приводят к нарушениям сатурации кислорода, способствуют, повышению индекса кардиального риска и снижению качества жизни больных. Несомненным оригинальным методом, обосновывающим дальнейшие терапевтические шаги диссертанта, стало сомнологическое исследование. Более выраженные клинические проявления и нарушения сатурации кислорода у больных ХОБЛ и АГ отражают значимость метаболических нарушений в развитии ТДР. Оно продемонстрировало высокую опасность развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ особенно при наличии ТДР, что необходимо учитывать при лечении этой категории пациентов, прогноза и планировании лечебно-реабилитационных мероприятий.

В главе 5 **«Влияние комплексного лечения на клинические и патогенетические показатели у пациентов хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивным расстройством»** диссертант тщательно изучила влияние предложенного варианта терапии обострения ХОБЛ с дополнением базисных средств препаратом L-аргинина на клинические и патогенетические показатели, продемонстрировала позитивное влияние на них и подтвердила сказанное клиническим примером.

Глава 6 **«Клиническая и патогенетическая эффективность реабилитационного лечения хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивным**

расстройством» описывает позитивные изменения в клинике и патогенетических показателях пациентов с ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, при применении метода медицинской реабилитации, направленного на уменьшение выраженности ТДР на фоне продолжающегося базисного лечения в обеих подгруппах. Уникальность результатов состоит в том, что снижение выраженности ТДР способствовало у пациентов, получавших реабилитационное лечение, изменению суточного профиля АГ в позитивную сторону и повышению толерантности к физической нагрузке, а значит, потенциально снижало кардиальный риск и улучшало прогноз.

Глубокий анализ полученных данных, их сравнение с имеющимися в доступной литературе, в главе **«Анализ и обсуждение результатов исследования»** свидетельствует о научной зрелости диссертанта, систематическом подходе к изучаемой проблеме, глубоком ее знании, умении сопоставлять, анализировать факты и объяснять их.

Выводы логичны и полностью соответствуют поставленным задачам и подтверждают положения, вынесенные на защиту. Практические задачи простые, ясные и выполнимые на уровне врачей первичного звена.

Список использованной литературы включает 255 источников, с преимущественным большинством глубиной 5 лет.

Диссертация Семендяевой Е.В. иллюстрирована таблицами и рисунками, которые помогают визуальному восприятию текстового материала, однако, не во всех рисунках указан доверительный интервал.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, в достаточной мере изложены в публикациях автора, представлены на научных форумах международного и регионального уровня.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы, построен в соответствии с требованиями, изложен логично, доступным языком.

По теме диссертации опубликовано 24 печатных работы, в том числе 1 методическое указание, 11 статей, из них 5 – включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Российской

Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 13 работ апробационного характера – статьи и тезисы в специализированных медицинских изданиях, из них 4 – в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 205 страницах машинописи, состоит из введения, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 4 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 255 ссылок, иллюстрирована 7 рисунками и 31 таблицей.

При ознакомлении с диссертационной работой Семендяевой Е.В. в целом, сложилась положительная оценка, однако, следует отметить некоторые замечания и недостатки.

Обращает на себя внимание некоторая перегруженность диссертации таблицами; общее позитивное восприятие работы украсило бы дополнительное количество рисунков вместо таблиц. В некоторых главах диссертации есть стилистические неточности, существуют повторы методик из главы 2, что увеличивает объем текста. Следует отметить, что данные замечания не являются принципиальными и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы. Представляется интересным изучение состояния сатурации кислорода при ХОБЛ, сочетанным с АГ и ТДР, у пациентов с изменениями в профилях АД на фоне комплексной терапии.

При ознакомлении с диссертационным исследованием возникли следующие вопросы:

1. В работе исследованы многие патогенетические механизмы и выявлены разнообразные общие звенья патогенеза ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, а корректируется только одно звено – нитрозивный стресс. Объясните, пожалуйста, почему.
2. Чем обусловлен выбор препарата глицина для подавления ТДР, а не других препаратов с седативной направленностью?

3. Исследовались ли корреляционные взаимоотношения у пациентов с ХОБЛ, сочетанным с АГ и ТДР, имеющих эпизоды обструктивного сонного апноэ, между суточными профилями артериального давления и индексом кардиального риска исходно и на фоне проведенной терапии?

Заключение

Диссертационная работа Семендяевой Елены Васильевны «Клинико-патогенетическая характеристика течения, лечение и современная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивным расстройством», выполненная под руководством д. мед. н. Моногаровой Н.Е., посвящена актуальной проблеме внутренних болезней - повышению эффективности лечения и медицинской реабилитации больных ХОБЛ, сочетанной с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивным расстройством. По своей актуальности, научной новизне, практическому значению и методическому уровню работа Семендяевой Е.В. соответствует критериям, установленным п. 2.2. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Совета Министров ДНР от 27.02.2015 г. № 2-13, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой внутренней медицины,
эндокринологии, пульмонологии,
аллергологии


ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ
ЛУКИ»

Адрес: 91045, г. Луганск, ЛНР,
кв. 50-летия Оборона Луганска, 1-г
E-mail: pgp2709s@yandex.ru,
+38072-159-57-12

Галина Павловна Победённая



Личная подпись *Победенной Г.П.*
ЗАВЕРЯЮ
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ
ГУ ЛНР «ЛГМУ
ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»
Коробкова С.И. Коробкова С.И.

Победённая Г.П. _____  _____ согласна на автоматизированную
обработку персональных данных.



Моя підпис 
ЗАБЕРЯЮ
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ
ГУ ЛНР «ЛГМУ
ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»
 Коробкова С.И.