

Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу Єрмоєнко Галини Володимирівни на тему «Патогенетичне обґрунтування діагностики та корекції пульморенальних та метаболічних порушень у хворих на бронхіальну астму з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням», подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми

В останні десятиріччя проблема коморбідності знаходиться в ряду пріоритетів національних програм охорони здоров'я більшості країн та залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини. Це обумовлено значним підвищення поширеності поєднаної патології, прогресуючим перебігом хронічних ускладнень, розвиток яких безпосередньо асоційований з її наявністю, а також відсутністю у більшості випадків єдиних підходів до лікування.

Слід зауважити, що при будь-якій коморбідності формується порочне коло внаслідок взаємообтяжливого впливу окремих складових поєднаної патології. Тобто, коморбідна патологія істотно погіршує стан хворих та спричиняє вищу смертність. Насамперед, це відноситься до таких розповсюджених хвороб, як бронхіальна астма та цукровий діабет 2 типу. Для обох цих захворювань притаманно довічний та прогресуючий варіант перебігу, виникнення поліорганичних ускладнень та метаболічних порушень, а також складності терапевтичної корекції. Водночас зростання повсюдно кількості осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням обумовлює безперечну важливість проведення досліджень з вивчення вказаної коморбідної патології саме у цієї когорти пацієнтів.

Незважаючи на отримані на сьогодні результати щодо встановлення спільних патогенетичних чинників за розвитку бронхіальної астми,

цукрового діабету 2 типу та ожиріння залишаються відкрити питання щодо особливостей метаболічних, імунологічних порушень, ступеня інсулінорезистентності за наявності цих трьох станів. Потребує також розробки та впровадження засоби патогенетично обґрунтованої терапії.

Отже, саме цій актуальній проблемі присвячена дисертація Г. В. Єрмоєнко.

Зв'язок теми з державними та галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства ХНМУ МОЗ України: «Метаболічні механізми формування респіраторно-ренальної патології: діагностичні та прогностичні критерії, профілактика, лікування» (№ держреєстрації 0110U001806; 2010–2012 рр.), «Особливості діагностики, лікування, моніторингу та прогнозування при різних клінічних фенотипах бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легенів» (№ держреєстрації 0113U002280; 2013–2015 рр.), «Чинники формування, прогресування різних клінічних фенотипів бронхіальної астми, ХОЗЛ та негоспітальної пневмонії: особливості перебігу, коморбідні стани, їх прогнозування та профілактика» № держреєстрації 0116U004984; 2016–2018 рр.). Здобувач була співвиконавцем зазначених НДР.

Наукова новизна результатів дослідження

Автором за допомогою клінічних, лабораторно-інструментальних у хворих на бронхіальну астму середньотяжкого перебігу неконтрольовану в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД-2) і ожирінням визначено патогенетичне значення маркерів системного запалення, ендотеліальної дисфункції, метаболічних змін, імунних розладів, особливостей клінічних проявів, представлено практичне вирішення наукової проблеми сучасної внутрішньої медицини, а саме, поглиблені сучасні уявлення щодо патогенетичних чинників перебігу та прогресування зазначеної поєднаної патології. Отримано цілісне уявлення про механізми реалізації пульморенальних розладів у пацієнтів з БА у поєднанні з ЦД-2 та ожирінням в

аспекті клінічних, імунозапальних змін, дисфункції ендотелію та порушень функціонального стану легень та нирок.

Обґрунтовано доцільність визначення маркерів системного запалення, метаболічних змін та імунологічних розладів у прогресуванні патологічного процесу та патогенетичних особливостей перебігу БА у поєднанні з ожирінням та БА з ЦД-2 залежно від ступеня контролю та встановлено зв'язок між глибиною враження ендотелію та порушенням функції зовнішнього дихання.

На підставі комплексного вивчення клінічних та патогенетично значущих чинників, реалізації яких доведена проведеними дослідженнями, що поєднання означених захворювань призводить до пульморенальних розладів і прогресуванню патологічного процесу.

Установлено предикторну цінність маркерів імунозапалення — ММР-9, параметру фіброзу — МСР-1 щодо прогресування порушення функціонального стану нирок та ОФВ₁ у хворих на БА з ЦД-2 та ожирінням.

Автором уперше розроблена прогностична модель - прогресування перебігу БА у хворих в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу і ожирінням.

Отримані нові дані, які дозволили оптимізувати терапію БА з супутнім ЦД-2 та доведено, що включення до стандартної терапії тіотропію броміду (на протязі року) та L-аргініну (на протязі 3-місяців) сприяє зменшенню негативних проявів клінічного перебігу, підвищенню якості життя, позитивною динамікою ASCQ, ендотеліальної функції, функціонального стану легень та нирок.

Практичне значення одержаних результатів

За результатами проведеного дослідження автором впроваджено в практику включення до плану обстеження хворих на БА з ожирінням та ЦД-2 показників швидкості клубочкової фільтрації, інсулінорезистентності, аналізу сечі на мікроальбумінурію, рівня глюкози крові натще, глікованого

гемоглобіну, загального холестерину, ліпідів низької щільності з метою покращення діагностики ренальних та метаболічних розладів та прогнозування несприятливого перебігу при призначенні базисної терапії, що сприяє більшій точності діагностичних досліджень. Розроблені автором прогностичні моделі прогресування БА з коморбідністю (Патенти України на винаходи №117323 від 10.07.2018 р та № 118314 від 26.12.2018), дає можливість науковцям та лікарям загальної практики та сімейної медицини, пульмонологам, ендокринологам підвищити заходи вторинної профілактики у хворих на БА в поєднанні з ЦД-2 та ожирінням.

Дослідження функціонального стану ендотелію – ET-1, фактора Віллебранда, S-нітрозотіолів, фракталкіну одночасно з показниками ланок гуморального та клітинного імунітету дасть змогу більш детально оцінити пошкодження нирок та легень. Додаткове анкетування щодо якості життя з використанням опитувальника SF-36 дозволяє дати кількісну характеристику фізичного, емоційного і соціального компоненту у хворих на БА коморбідною з ЦД - 2.

Заслуговує на увагу також схеми лікування хворих на бронхіальну астму з коморбідною патологією, що запропоновані дисертантом, та призначення яких у клінічній практиці сприятиме ефективності терапії.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну роботу лікувальних закладів обласного рівня: ХОКСДРЗН відділення терапії м. Харкова, КМУ Чернівецька обласна клінічна лікарня м. Чернівці, КЗ Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради м. Черкаси, КЗ Сумська обласна лікарня м. Суми, ОКЛ ім. М.І. Пирогова м. Вінниця, Обласна клінічна лікарня м. Одеса, Центр легеневого здоров'я діагностично-пульмонологічного відділення м. Львів, ТОВ «Сімейна Клініка МЕДЕКСПЕРТ» м. Дніпро, КЗ Дніпровське КОШМД, міські лікарні – клінічна лікарня № 13 м. Харкова, міська лікарня № 9 м. Кам'янське, КЗОЗ Ізюмська центральна міська лікарня м. Ізюм, КЗ Центральна районна лікарня м. Борова, КЗ Центральна міська лікарня м. Куп'янськ, КЗОЗ ЦПМСД

Печенізького району, та в педагогічну діяльність кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 й медсестринства ХНМУ, кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології ім. академіка Л. Т. Малої ХНМУ, кафедри внутрішньої медицини № 2 ЛНМУ ім. Данила Галицького, кафедри професійних хвороб та клінічної імунології ДМА. Результати впровадження полягали в підвищенні ефективності діагностики пульморенальних порушень, ендотеліальної дисфункції, плазматичної активності інтерлейкінів, контролю глікованого гемоглобіну, ваги та оцінки якості життя у хворих на БА з ЦД-2 та БА з ожирінням.

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

Наукові положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи Єрмоєнко Г.В. базуються на достатній кількості клінічних досліджень - 252 хворих на бронхіальну астму середньоважкого перебігу, персистуючу не контрольовану в поєднанні з ЦД-2 та ожирінням рандомізації обстежених груп з використанням сучасних методів дослідження (загально-клінічні, біохімічні, імунологічні, інструментальні, статистичні) дозволили автору досягнути поставленої мети. На підставі отриманих даних була проведена оптимізація діагностики та лікування, яка сприяє поліпшенню індивідуального підходу, покращення діагностики, контролю над симптомами захворювання, покращенню показників якості життя. Достовірність та обґрунтованість наукових положень дисертації підтверджує ілюстративний матеріал та сучасні методи математико-статистичного аналізу. Висновки повністю відповідають результатам виконаних досліджень, чіткі та конкретні, а наведені практичні рекомендації аргументовані і є логічним завершенням дисертаційної роботи.

Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій в опублікованих працях та в авторефераті.

Матеріали дисертації та наукові положення, сформовані в ході виконання роботи, повною мірою викладено в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 56 друкованих наукових праць за темою дисертації; з них 23 статті, в тому числі 17 - у фахових виданнях України, 5 статей - у іноземних виданнях, 1 - стаття в іншому виданні, отримано 2 патенти України на винахід. Здобувач має 11 робіт у моноавторстві та 31 тезу у матеріалах вітчизняних та закордонних конгресів та науково-практичних конференцій.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому, зауваження щодо оформлення

Дисертація написана за класичною формою у відповідності до вимог, які висуваються до дисертаційних робіт. За обсягом і структурою дисертаційна робота Єрмоєнко Г.В. відповідає вимогам ДАК МОН України. і включає в себе всі відповідні розділи.

Огляд літератури написаний відповідно обраній темі дисертації та складається з 3 підрозділів. Огляд літератури вміщує в собі основні сучасні гіпотези щодо частоти, спільності патогенетичних чинників розвитку та прогресування бронхіальної астми, цукрового діабету 2 типу та ожиріння. У розділі також розглянуто існуючі на сьогодні основні напрямки лікування вказаної поєднаної патології та окреслено проблемні моменти щодо відсутності патогенетично обґрунтованої терапевтичної тактики лікування цієї когорти хворих. Проаналізовано переважно за останні 10 років значний об'єм літератури, інтерпретація даних якої свідчить про достатню ерудицію дисертанта.

У другому розділі дисертації Єрмоєнко Г.В. надані відомості про кількість обстежених хворих та критерії розподілу їх по групах, дуже детально викладено клінічна характеристика пацієнтів, дизайн дослідження та його етапи, методи обстеження, що використовувалися у роботі, зокрема,

клініко-анамнестичні з анкетуванням хворих шляхом застосування опитувальників, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні. Слід зауважити, що надані методики є сучасними, вибір матеріалу та методів дослідження цілком відповідає меті, завданням роботи та принципам доказової медицини. Отримані матеріали оброблені з використанням відповідних статистичних методів, що обумовлює достовірність висновків роботи. Аналіз цього розділу підтверджує клінічну і наукову освіченість здобувача. При аналізі отриманих діагностичних даних та лікування використовували пакет статистичних програм SPSS (Version 17.0 for Windows; Chicago, IL). Для описової статистики використовували непараметричні методи обчислювання медіан і відповідний інтервал між 75 і 25-м процентилями, метод бінарної логістичної регресії. Для перевірки ознаки на нормальність використовували критерій Шапіро-Уїлка.

В третьому розділі були досліджені особливості клінічного перебігу, показники якості життя у хворих на БА які мали порушення метаболічних показників, зокрема, вуглеводного та ліпідного обміну, а також ступеня інсулінорезистентності у хворих на бронхіальну астму з наявністю та з відсутністю коморбідної патології. Дисертантом отримані пріоритетні дані щодо негативного впливу розладів вуглеводного та ліпідного обміну, а також ступеня інсулінорезистентності у хворих груп спостереження на клінічний перебіг бронхіальної астми, як ізольованої так і з коморбідністю. Встановлено кореляційний зв'язок між показниками ліпідного обміну, абдомінальним ожирінням та каналцевими розладами функцій нирок, станом внутриклубочкової гемодинаміки та прогресуванням синдрому бронхіальної обструкції. Відповідно до отриманих даних затверджено, що, абдомінальне ожиріння та дисліпідемія є важливими чинниками функціональних порушень нирок, а в поєднанні з зсувами вуглеводного обміну надають більш значущий вплив на каналцеві дисфункції нирок.

У четвертому розділі проаналізовані особливості ендотеліальної функції, яка включає результати вивчення рівнів ендотеліну-1, фактору Віллебранда та S-нітрозотіолів. Відповідно до отриманих даних встановлено, що ендотеліальна дисфункція у хворих на бронхіальну астму у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням характеризується порушенням співвідношення між ендотеліальними релаксуючими і констрикуючими факторами з посиленням дії останніх. Найбільш виразні зміни у ході дослідження виявлені у хворих на бронхіальну астму із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

У п'ятому розділі представлені особливості дослідження моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 та матричної металопротеїнази-9. Виявлена активність маркерів фіброзу, що перевищує активність антифібротичних чинників, призводить до збільшення інтерстицію ниркової паренхіми і, як наслідок, зменшує масу діючих нефронів і ШКФ. Збільшення цих показників призводить до формування фібропластичних змін у гладких м'язах дихальних шляхів та зниженню фільтраційної функції нирок та розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу в нирках.

У шостому розділі проаналізовані особливості імунного стану рівнів ІЛ-8 та ІЛ-12 та показників клітинної та гуморальної ланок імунітету з визначенням моноклональних антитіл та визначення дисбалансу гуморальної, клітинної і фагоцитарної ланок імунітету у пацієнтів на бронхіальну астму з коморбідністю. Виявлено, що поєднання бронхіальної астми з цукровим діабетом 2-го типу та з ожирінням спричинює більш глибокі імунологічні зміни, які формують вторинний імунодефіцитний стан. Наслідком зазначеного можуть бути посилення процесів атерогенезу, гострі та хронічні запальні захворювання, алергії тощо.

У розділі сім надані математичні моделі прогнозування ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою та ожирінням та прогнозування ризику прогресування бронхіальної астми у

пацієнтів з бронхіальною астмою та цукровим діабетом 2 типу. Інформативність та доцільність використання запропонованих математичних моделей підтверджена клінічними прикладами. Слід зауважити, що зазначені математичні моделі цілком доступні для застосування, а їх впровадження в клінічну практику сприятиме ефективності лікувально-профілактичних заходів та покращенню якості життя хворих на бронхіальну астму з коморбідною патологією.

В цьому розділі представлено терапевтичну стратегію та фармакологічну корекцію бронхіальної обструкції у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу» яка включає аналіз ефективності комплексного застосування препаратів L - аргініну аспартату та тіотропію броміді на тлі базисної терапії у хворих на бронхіальну астму з цукровим діабетом 2-го типу. Дисертантом переконливо доведено, що додаткове призначення вказаних лікарських засобів призводить до корекції порушень функціонального стану ендотелію, кращого контролю над захворюванням у цієї когорти пацієнтів.

Дисертація завершується розділом «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» з обговоренням отриманих результатів та співставленням їх із сучасними літературними даними. Цей розділ справляє цілком позитивне враження доброю його підготовкою, чіткістю та повнотою викладу матеріалу.

Висновки і практичні рекомендації логічно витікають із проведених досліджень, сформульовані автором обґрунтовано, відповідно до сучасних уявлень, цілком відбивають основний зміст роботи і привертають увагу до основних положень проведеного дослідження.

Список використаної літератури оформлений у відповідності з бібліографічними вимогами.

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею.

Зауваження

У процесі вивчення роботи принципівих недоліків не виявлено Зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки. Зазначене зауваження не є принципівим та не знижує загальний високий рівень дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені автором у рукописі на належному рівні. Але, на мій погляд слід зазначити, що для більш точного уявлення про участь досліджуваних маркерів в механізмах розвитку та критеріях ранньої діагностики у пацієнтів БА в поєднанні з ЦД-2 та ожирінням, бажано було б:

1. Проаналізувати чутливість та специфічність матриксної металопротеїнази-9 (ММР-9) в дисертаційної роботі, тому, що ММР відображає загальний процес фібролізу у організмі, а саме в печінці, нирках, легенях та інш.органах.
2. Важливим є вказівка на стаж (тривалість) ЦД-2, тому що наявність ЦД-2 більш 5 років є причиною розвитку структурно-функціональних змін, перш за все, в нирках, та саме по собі змінює показники, що відображають їх стан.

В процесі рецензування роботи виникли деякі запитання:

1. Чим Ви можете пояснити практично 5-кратне збільшення рівня хемокину MCP-1 у пацієнтів з БА та ЦД-2 у порівнянні з пацієнтами з БА та ожирінням, а також аналогічне 4-кратне підвищення ММР-9 більш ніж в 4 рази при порівнянні аналогічних груп хворих?
2. Який механізм реалізації впливу додаткового включення в комплексну терапію пацієнтів аргініну аспартату на ШКФ, показник ФВД та НОМА-IR?
3. Чим можна пояснити значні діапазони коливань значень фракталкіну у хворих на БА в поєднанні з ЦД-2?

Висновок

За актуальністю теми, обсягом виконаних досліджень, викладеним в роботі матеріалом, обґрунтованням та об'єктивністю висновків, науковою новизною і практичним значенням рекомендацій, дисертаційна робота Єрмоєнко Галини Володимирівни на тему «Патогенетичне обґрунтування

Зауваження

У процесі вивчення роботи принципівих недоліків не виявлено Зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки. Зазначене зауваження не є принципівим та не знижує загальний високий рівень дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені автором у рукописі на належному рівні. Але, на мій погляд слід зазначити, що для більш точного уявлення про участь досліджуваних маркерів в механізмах розвитку та критеріях ранньої діагностики у пацієнтів БА в поєднанні з ЦД-2 та ожирінням, бажано було б:

1. Проаналізувати чутливість та специфічність матриксної металопротеїнази-9 (ММР-9) в дисертаційної роботі, тому, що ММР відображає загальний процес фібролізу у організмі, а саме в печінці, нирках, легенях та інш.органах.
2. Важливим є вказівка на стаж (тривалість) ЦД-2, тому що наявність ЦД-2 більш 5 років є причиною розвитку структурно-функціональних змін, перш за все, в нирках, та саме по собі змінює показники, що відображають їх стан.

В процесі рецензування роботи виникли деякі запитання:

1. Чим Ви можете пояснити практично 5-кратне збільшення рівня хемокину MCP-1 у пацієнтів з БА та ЦД-2 у порівнянні з пацієнтами з БА та ожирінням, а також аналогічне 4-кратне підвищення ММР-9 більш ніж в 4 рази при порівнянні аналогічних груп хворих?
2. Який механізм реалізації впливу додаткового включення в комплексну терапію пацієнтів аргініну аспартату на ШКФ, показник ФВД та НОМА-IR?
3. Чим можна пояснити значні діапазони коливань значень фракталкіну у хворих на БА в поєднанні з ЦД-2?

Висновок

За актуальністю теми, обсягом виконаних досліджень, викладеним в роботі матеріалом, обґрунтуванням та об'єктивністю висновків, науковою новизною і практичним значенням рекомендацій, дисертаційна робота

Єрбоменко Галини Володимирівни на тему «Патогенетичне обґрунтування діагностики та корекції пульморенальних та метаболічних порушень у хворих на бронхіальну астму з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням» (науковий консультант - доктор медичних наук, професор Оспанова Тетяна Сунгашевна) є закінченим науковим дослідженням, яке вирішує актуальну проблему внутрішньої медицини, а саме: підвищення рівню діагностичної тактики та розробки лікувальної стратегії у хворих з коморбідним перебігом бронхіальної астми з цукровим діабетом 2 типу повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня року 2013 року № 567 та 19 серпня 2015 року № 656, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02- внутрішні хвороби.

Опонент:

доктор медичних наук,

старший науковий співробітник

ДУ «Національний інститут терапії

імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків

заступник директора з наукової роботи



О. В. Колеснікова

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»		
ВІРНО		
Посада	ст. н.с. І. Каспрів	
Підпис	/ О. В. Колеснікова	
	« 24 »	04 2019р.