

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора**

**Опаріна Анатолія Георгійовича на дисертацію Єрьюменко 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», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби**

### **Актуальність обраної теми**

Робота, що рецензується, виконана за фахом "внутрішні хвороби" і присвячена патогенетичним, прогностичним і терапевтичним аспектам бронхіальної астми (БА) в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2-го типу) і ожирінням. Відомо, що БА, ЦД 2-го типу та ожиріння нерідко розвиваються у осіб працездатного віку і призводять до зниження якості життя та розвитку важких ускладнень.

Надзвичайно важливим є розробка діагностичних критеріїв і лікувальних заходів у хворих на БА, яка асоційована на коморбідну патологію і характеризується не тільки випереджальним ростом захворюваності, поширеність в різних країнах коливається від 1 до 16 %, а й зростанням тяжких форм, резистентних до лікування, що приводить до стійкої втрати працездатності, інвалідизації та смертності пацієнтів. Осторонь від уваги клініцистів, які вивчають коморбідність при БА, залишається патологія сечовидільної системи. Поєднаний перебіг БА з ЦД 2-го типу з ожирінням та прогресування структурно-функціональних розладів визначає необхідність розробки патогенетично обґрунтованої системи клінічного моніторингу для забезпечення максимальної ефективності лікування пацієнтів. Спільність окремих патофізіологічних механізмів потребує систематизації даних, щодо оцінки стану дихальної ендокринної та видільної систем з визначенням індикаторів клінічного моніторингу. Найбільш істотні науково-теоретичні розробки, пов'язані з цією проблемою, не знайшли повного відображення в сучасній практичній медицині.

Враховуючи широку розповсюдженість БА та метаболічних розладів, які зустрічаються при даній патології, високий відсоток стійкої втрати працездатності хворими і невизначеність алгоритмів лікування при розвитку коморбідності, призводить до частого розвитку як самої терапії, так і власне перебігу досліджуваної автором патології, є очевидною актуальність та своєчасність пропонованої роботи.



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

Дисертаційна робота впливає з науково-досліджених тематик, які проводились кафедрою 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.), в яких здобувач була співвиконавцем і нею особисто здійснено певний обсяг робіт.

### **Наукова новизна.**

До безсумнівних пріоритетів даного дисертаційного дослідження слід віднести те, що пошукувачем вперше проведено аналіз пульморенальних розладів у хворих на не тільки на ізольовану БА, але БА з коморбідними станами.

Цінним та пріоритетним наслідком проведення даного дисертаційного дослідження є подальший розвиток вчення про комплексне вивчення клінічних та патогенетично значущих чинників, які мають важливе значення у реалізації пульморенальних розладів у пацієнтів з БА у поєднанні з ЦД2Т та ожирінням і сприяють розвитку судинного ризику на ендотелій — ET-1, фракталкіну та маркерів системного запалення – ММР-9, МСР-1.

Автором вперше створено концепцію методичного підходу до прогнозування середньотяжкої БА з коморбідними станами. У дисертаційному дослідженні Г.В. Єршовенко чітко окреслено, що метою зменшення ризиків прогресування захворювання, необхідно на ранніх етапах планування терапії, провести дослідження основних клінічних показників які мають важливе значення: креатиніну, ФЗД, показників ліпідного та вуглеводного обмінів.

Вперше у хворих на БА з коморбідністю проведено вивчення кореляційної залежності між показниками ОФВ<sub>1</sub>, ШКФ, ендотеліальної функції та показниками МСР-1 та ММР-9 і вплив їх на формування механізмів реалізації пульморенальних розладів.

Кінцевим виходом із проведеної дисертантом роботи є клінічно доведена висока ефективність додавання до стандартної терапії тіотропію броміду та L-аргініну, що дає змогу покращити прогноз цієї категорії хворих.

Слід підкреслити, що висунутими дисертантом положеннями та висновками роботи досягнуто розв'язання конкретної задачі теоретичної та практичної медицини – з позицій наукового підходу та з використанням методології доказової медицини розроблено концепцію й засоби



прогнозування важкої БА з ЦД2Т та ожирінням. Висновки, які виходять з дисертаційної роботи повністю відповідають завданням дослідження та відображають основні положення дисертаційної роботи.

#### **Теоретичне значення результатів дослідження**

На підставі аналізу особливостей клінічних варіантів, функціональних проявів перебігу БА в поєднанні з ЦД 2-го типу і ожирінням, автором виділено алгоритми діагностики, лікування, що слугує підґрунтям для виявлення хворих з ранніми проявами коморбідних станів, а відтак і покращення прогнозу й наслідків терапії.

Пошукувачем показана можливість лікування хворих з тяжким перебігом на БА в поєднанні з ЦД 2-го типу з зменшенням навантаження глюкокортикостероїдами, що забезпечує підвищення якості життя пацієнтів, гальмує розвиток ендотеліальної дисфункції, покращує контроль над симптомами захворювання.

Доведено, що для моніторингу хворих на БА з коморбідними станами та контролю станів їхнього здоров'я, вчасно скерування їх на медичні огляди та контролю за розвитком метаболічних розладів слід використовувати результати опитувальника SF-36 та тесту ACQ-5.

З метою поширення отриманих автором науково-теоритичних результатів вони впроваджені в навчально-педагогічний процес кафедр Харківського національного медичного університету, Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького, Дніпровської медичної академії.

#### **Практичне значення роботи.**

Дисертантом на підставі врахування особливостей клінічного перебігу коморбідності ЦД 2-го типу і ожиріння у хворих на БА розроблено алгоритм діагностики для раннього виявлення хворих з коморбідними станами. Г.В. Єрмоменко розроблено та клінічно доведено необхідність моніторингу з урахуванням провідних факторів ризику, що є спільними для БА та ЦД2Т; визначення індикаторів ренальних та дихальних порушень та їх впливу на розвиток поєднаної патології, що дозволило обґрунтувати принципи диференційованого підходу до профілактики й діагностики, а також заклало основи оцінки ефективності лікування пацієнтів.

У процесі досягнення поставленої мети і задач автором було розроблено нові критерії прогресування захворювання для пацієнтів, хворих на БА з ЦД2Т та ожирінням, що дає змогу лікарю загальної практики-сімейної медицини, терапевту, ендокринологу, пульмонологу здійснити персоніфікований підхід до терапії та провести раціональний відбір осіб для диспансерного нагляду та вторинної профілактики.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну роботу лікувальних закладів ХОКСДРЗН відділення терапії м. Харкова, КМУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» м. Чернівці, КЗ «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради» м. Черкаси, міська клінічна лікарня № 13 м. Харкова, ТОВ «Сімейна Клініка «МЕДЕКСПЕРТ» м.



Дніпро, КЗ «Сумська обласна лікарня» м. Суми, міська лікарня № 9 м. Кам'янське, ОКЛ ім. М. І. Пирогова м. Вінниця, КЗОЗ «Міська центральна лікарня» м. Ізюм, КЗОЗ «ЦПМСД» Печенізького району, КЗ «Центральна районна лікарня» м. Борова, КЗ «Центральна міська лікарня» м. Куп'янськ, Обласна клінічна лікарня м. Одеса, КЗ «Дніпровське КОШМД», «Центр легеневого здоров'я» діагностично-пульмонологічного відділення м. Львів та в педагогічну діяльність кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 й медсестринства ХНМУ, кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої ХНМУ, кафедри внутрішньої медицини № 2 ім. Данила Галицького ЛНМУ, на кафедрі професійних хвороб та клінічної імунології ДМА, про що свідчать акти впроваджень.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечується репрезентативним обсягом обстеження у 252 особи, з них досліджувана коморбідна патологія (поєднання бронхіальної астми з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням) мала місце у 190 пацієнтів.

Слід особливо відзначити адекватний меті дослідження методологічний підхід, високий методичний рівень дослідження, використання сучасних засобів та високо інформативних методів дослідження, що дозволяє скласти розгорнуте уявлення про механізми реалізації пульморенальних та інших розладів в умовах поєднаної патології. Аналіз отриманих здобувачем фактів ґрунтується на ретельному та статистичному опрацюванні даних.

Інформативність та достовірність комплексу використаних методів дослідження не викликає сумнівів та дозволяє повністю розв'язати поставлені завдання дисертаційного дослідження. Отримані здобувачем результати дослідження статистично опрацьовані, що забезпечує їх вірогідність. Наукові положення, висновки і практичні рекомендації сформульовані в дисертаційній роботі, є наслідком проведених досліджень, логічно випливають з отриманих даних, добре аргументовані та відповідають поставленій меті й завданням. Проведені дослідження та встановлені взаємозв'язки є новітніми, важливими та актуальними.

Таким чином можна вважати, що наукові положення, висновки і рекомендації, які представлені в дисертації Г.В. Єрмоєнко, цілком достовірні й обґрунтовані, вони достатньо й повно відзеркалюють поставлену мету і завдання дослідження.

### **Послідовність викладу і оцінка змісту дисертації.**

Дисертація побудована за традиційною схемою і складається зі вступу, літературного огляду, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій.

У вступі дисертант чітко розкриває сутність і стан наукової проблеми та її значущість, формулює мету роботи, основні завдань дослідження, вказує



на наукову новизну одержаних результатів, їх теоретичне і практичне значення, визначає особистий внесок в отриманні результатів дослідження.

Перший розділ дисертації присвячено огляду джерел сучасної наукової медичної літератури із обраного напрямку дослідження, складається із 3 підрозділів в яких висвітлює сучасні погляди на патогенез розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на БА з ЦД2Т та БА з ожирінням, наведено основні статистичні дані щодо захворюваності та перебігу хворих на БА з коморбідністю, чим визначається актуальність наукової роботи. Розділ закінчується стислим резюме, де зазначені невирішені питання ранньої діагностики, профілактики і своєчасної корекції медикаментозної терапії за умов проведення подальших високотехнологічних досліджень щодо з'ясування механізмів такого впливу на клітинному та молекулярному рівнях, що вказує на необхідність проведення досліджень в цьому напрямку.

Дані другого розділу свідчать про те, що дисертація виконана на достатній для одержання вірогідних статистичних даних кількості клінічного матеріалу, який базується на математичному аналізі з використанням сучасних методів статистичної обробки даних. У розділі чітко висвітлені дизайн дослідження, детально описано проведення дослідження, наведені чіткі критерії включення, не включення і припинення участі пацієнтів в дослідженні, детально описані застосовані методи дослідження: клінічні, лабораторні та інструментальні, в тому числі антропометричні, імуноферментні, імунологічні, аналітико-статистичні.

Результати дисертації отримані на достатній кількості обстежених хворих, достовірність їх підтверджена статистично.

Третій розділ дисертації приведені результати дослідження метаболічних показників, зокрема, вуглеводного та ліпідного обміну, а також ступеня інсулінорезистентності у хворих на бронхіальну астму з наявністю та з відсутністю коморбідної патології. Отримані статистично значущі відмінності у дослідженні свідчать про змінення перфузійної властивості нирок. Встановлено кореляційний зв'язок між показниками ліпідного обміну, абдомінальним ожирінням та каналцевими розладами функцій нирок, станом внутриклубочкової гемодинаміки та прогресуванням синдрому бронхіальної обструкції. У пацієнтів на БА у поєднанні з ЦД2Т виявлено гіперглікемію, гіперінсулінемію та інсулінорезистентність, що прискорює виразність атерогенних змін ліпідного спектра крові.

У розділі 4 включає результати вивчення рівнів ендотеліну-1, фактору Віллебранда та S-нітрозотіолів. Відповідно до отриманих даних встановлено, що підвищення ІМТ, порушення функції нирок, розвиток гіпоксії є наслідками проявів ендотеліальної дисфункції. Найбільш виразні зміни у ході дослідження виявлені у хворих на бронхіальну астму із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

У розділі 5 присвячений оцінці клініко-діагностичного та прогностичного значення рівнів MCP-1 та MMP-9. Виявлена активність



маркерів фіброзу, що перевищує активність антифібротичних чинників і призводить до розвитку тібуло-інтерстиціальних пошкоджень нирок і формує розвиток ремоделювання дихальних шляхів про що свідчать отримані кореляційні зв'язки між цими показниками і ОФВ<sub>1</sub> та ШКФ. Порушення ОФВ<sub>1</sub> у хворих на БА незалежно від коморбідності і може вказувати на тяжкість запального процесу, а розвиток ремоделювання стінки бронхів призводить до незворотної обструкції, в подальшому визначаючи зниження контролю над захворюванням як одного з важливих критеріїв тяжкості БА. У хворих на БА внаслідок поєднання з ЦД2Т спостерігається зростання рівня маркера фібролізу MMP-9, але недостатньо, у відповідь на високу концентрацію фібротичного показника MCP-1.

Розділ 6 відображає оцінку клініко-діагностичного та прогностичного значення рівня плазмового фракталіну в залежності від коморбідних станів ІЛ-8, ІЛ-12, фракталіну, моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1, матричної металопротеїнази-9 та особливостей імунологічного статусу. Виявлено у хворих на БА+ЦД2Т і БА+Ож експресія ІЛ-8 та ІЛ-12 може мати загальне патогенетичне значення при формуванні бронхіальної обструкції і пошкодження нирок (можливо, за рахунок системного запалення), що підтверджувалося наявністю кореляційної залежності помітної сили між рівнем ІЛ-8 у хворих на БА + ЦД2Т і БА + Ож і ступенем контролю. Встановлено наявність дисбалансу гуморальної, клітинної і фагоцитарної ланок імунітету у пацієнтів на бронхіальну астму. Результати проведених досліджень свідчать про зміну функціонального статусу імунологічного гомеостазу.

У розділі 7 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-го типу. Отримана науково обґрунтована модель клінічного прогнозування та стратифікації загрози розвитку прогресування захворювання та метаболічних змін у хворих на БА з ожирінням і у хворих на БА з цукровим діабетом, зазначені математичні моделі цілком доступні для застосування, а їх впровадження в клінічну практику сприятиме ефективності лікувально-профілактичних заходів.

Розділ 8 включає аналіз ефективності комплексного застосування препаратів L - аргініну та Тіотропію броміду на тлі базисної терапії у хворих на бронхіальну астму з цукровим діабетом 2 типу. Патогенетично обґрунтовано схему комплексної терапії хворих із поєднаним перебігом БА і ЦД 2-го типу. Продемонстровано ефективність запропонованої схеми терапії, призначення якої супроводжувалося досягненням контролю та позитивною динамікою АСQ-5, ендотеліальної функції, якістю життя.

У заключній частині дисертації в дискусійній манері дається остаточна оцінка результатів дослідження. Виділені найбільш значущі результати як у плані їх наукової новизни, так і перспективності застосування в практичній



охороні здоров'я. Розділ написаний вдало, з використанням значної кількості аналітичного матеріалу.

Висновки ґрунтуються на отриманих даних дослідження, логічно впливають зі змісту роботи, є об'єктивними, мають наукову новизну і відповідають поставленим завданням.

Практичні рекомендації розроблено, апробовано та надзвичайно широко впроваджено у роботу ряду лікувально-профілактичних закладів держави. Чіткість їх формулювання, простота виконання, відсутність потреби у вагомих фінансово-економічних витратах, дозволяє їх пропонувати до подальшого загальнодержавного впровадження в практику охорони здоров'я.

#### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.**

Основні положення дисертаційної роботи опубліковано в 56 друкованих наукових працях 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 і науково-практичних конференцій. На цій підставі можна зробити висновок про достатнє відображення в опублікованих наукових працях матеріалів дисертації. Автореферат дисертації містить усі наведені у роботі основні положення, результати дослідження та висновки, тобто повною мірою відображує зміст і форму дисертаційного дослідження.

#### **Недоліки роботи та автореферату щодо їх змісту і оформлення.**

Зауваження щодо наявних у дисертаційній роботі орфографічних та стилістичних помилок не впливають на загальну позитивну оцінку роботи. Суттєвих зауважень по дисертаційній роботі Г.В. Єрьоменко немає. Оцінюючи в цілому роботу позитивно, хотілося б у порядку дискусії та уточнення окремих положень одержати відповідь на наступні питання: В процесі рецензування даної роботи виникли деякі запитання:

1. Чому в процесі роботи було вибрано саме дослідження ІЛ-8 та ІЛ-12?
2. На сьогодні відомо, що фракталкін (CX3CL1), джерелом якого є ендотелій, також виробляється жировою тканиною при ожирінні. Як Ви можете пояснити найвищі показники цього хемокіну у хворих на бронхіальну астму у поєднанні саме з цукровим діабетом 2-го типу, а не з ожирінням?
3. Чому саме тіотропіум бромід та L- аргінін включений Вами у додаткову терапію БА з супутнім цукровим діабетом?

Експертна оцінка дисертаційної роботи позитивна, незважаючи на наявність несуттєвих зауважень. Поставлені питання і зроблені зауваження носять дискусійний характер, вони абсолютно не знижують значення одержаних



### Висновок.

Підсумовуючи вивчення дисертації Єрьоменко Галини Володимирівни "Патогенетичне обґрунтування діагностики та корекції пульморенальних та метаболічних порушень у хворих на бронхіальну астму з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням " її автореферату, а також праць, опублікованих за темою дисертації, можна зробити наступний висновок. Результати проведених здобувачем досліджень і зміст дисертації відповідають спеціальності 14.01.02- внутрішні хвороби та профілю спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04. Дисертація є завершеною науковою працею. Наукові положення цієї роботи раніше не захищалися і не були включені до матеріалу кандидатської дисертації Єрьоменко Г.В. Автором отримано нові науково обґрунтовані результати в розділі внутрішні хвороби, які сприяють вирішенню важливої наукової проблеми – підвищенню ефективності раннього виявлення та терапії хворих на бронхіальну астму в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу і ожирінням на підставі вдосконалення алгоритму діагностики, лікування та диспансерного спостереження.

Отримані результати, безсумнівно, є новим у вивченні даної проблеми і мають важливе практичне значення.

Дисертаційна робота 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 – Єрьоменко Галина Володимирівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02- внутрішні хвороби

### Опонент:

доктор медичних наук, професор,  
Харківська медична академія  
післядипломної освіти МОЗ України,  
професор кафедри  
загальної практики – сімейної медицини

