

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА,
завідувача кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного
медичного університету ім. Данила Галицького, доктора медичних наук,
професора Радченко Олени Мирославівни
на дисертаційну роботу Єрмоєнко Галини Володимирівни
“Патогенетичне обґрунтування діагностики та корекції пульморенальних та
метаболических порушень у хворих на бронхіальну астму з цукровим діабетом 2
типу та ожирінням”,
представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за
спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність обраної теми

Бронхіальна астма (БА) – хронічне запалення дихальних шляхів за участю великої кількості клітин та факторів імунної системи, що приводить до рецидивної варіабельної бронхіальної обструкції, відноситься до найбільш поширених хвороб. Вже сьогодні у світі на БА у світі страждає близько 300 млн. осіб, причому в більшості пацієнтів вона погано або взагалі не контролюється, що вимагає пошуку нових підходів до лікування. Важливими причинами поганого контролю вважається гетерогенність БА та наявність коморбідних станів, що дотепер не знайшло відображення в літературі, крім доведення здатності викликати взаємне обтяження. Частими коморбідними фонами розвитку БА є цукровий діабет 2 типу (ЦД2) та ожиріння (ОЖ). За власними даними, у клініці доцільно виділяти кластер БА з ОЖ, що характеризується неозинофільним запаленням, частіше зустрічається в жінок (64,3%), супроводжується пневмосклерозом (21,3%), артеріальною гіпертензією (42,9%) та ЦД (42,9%), гіршими параметрами функції зовнішнього дихання та потребує трьох або більше медикаментів для контролю. Кількість публікацій з проблеми діагностики та лікування окремо БА, ЦД2 чи ОЖ більш ніж достатня, проте ґрунтового дослідження метаболічних особливостей поєднаного перебігу та впливу дотепер не проводилось і низка питань залишається дискусійною.

Особливу увагу науковців останнім часом привертають ендотеліальні респіраторно-ренальні пошкодження у хворих на БА з ЦД2 та ОЖ, що якоюсь

мірою змінює традиційні погляди на патогенез більшості симптомів та синдромів астми. Однак, наші знання з цієї проблеми залишаються фрагментарними, що зумовлює актуальність та доцільність такого дослідження. Одним із провідних сучасних напрямів діагностики хвороб є визначення молекулярних маркерів, зокрема, хемокінів, які визначають функцію ендотелію судин, модулюють запальну відповідь та інші патофізіологічні механізми, викликають ремоделювання дихальних шляхів, що набуває особливого значення у патогенезі БА, особливо – поєднаної з ЦД та ОЖ, однак остаточно їх значення залишаються не встановленими.

З огляду на невирішені питання патогенезу поєданого перебігу БА, ЦД2 та ОЖ стає зрозуміло, що залишаються остаточно невирішеними питання ефективної терапії. Наукових даних щодо ефективності окремих засобів та лікарських комбінацій для зменшення проявів респіраторних, ренопульмональних чи ендотеліальних порушень є недостатньо, а наявні часто потребують більш сучасних підходів. Таким чином, актуальність та доцільність цього дослідження не викликають сумнівів.

Обґрунтованість та достовірність положень, висновків і рекомендацій

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертації, базуються на достатньому клінічному матеріалі, отриманому в результаті обстеження 252 хворих на неконтрольовану БА середньотяжкого перебігу, серед яких основна група з коморбідністю налічувала 190 осіб, оригінальному методологічному підході до формування клінічних груп з врахуванням різних аспектів, сучасних і інформативних методиках, використаних дисертанткою, адекватній статистичній обробці отриманих даних та ґрунтовному літературному пошуку. Поряд із стандартними клінічними, лабораторними та інструментальними методами діагностики БА та ЦД2/ОЖ проведено дослідження інсулінорезистентності (за індексом НОМА), хемокінів (за рівнями фракталкіну, MCP-1 і MMP-9, інтерлейкінів -8 та -12), функціонального стану судинного ендотелію (за вмістом ендотеліну-1 та фактора Віллебранда), вазоактивного пулу оксиду азоту (за S-нітрозотіолами), показників вуглеводного і ліпідного спектрів, контролю астми (за анкетною ACQ-5) та якості життя (за анкетною SF-36). Особливо звертає на себе увагу сучасна ретельна статистична обробка отриманих результатів,

адекватна поставним завданням. Дисертаційна робота побудована методично правильно, висновки і рекомендації логічно випливають з наведених результатів дослідження. Таким чином, обсяг проведених досліджень та сучасні інформативні методи обстеження разом з адекватною статистичною обробкою та ретельним аналізом дозволяють вважати основні наукові положення повністю обґрунтованими.

Наукова новизна та практична цінність отриманих результатів

Для науки має важливе значення встановлення патогенетичної ролі дисбалансу біологічних маркерів активності системного запального процесу та функції ендотелію у формуванні спільних шляхів прогресування поєднання таких хвороб, як бронхіальна астма, цукровий діабет та ожиріння, оскільки саме це створює підґрунтя для вдосконалення діагностичних алгоритмів та лікувальної тактики. Визначення того, що для перебігу БА на фоні ЦД2/ОЖ притаманні гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, дисліпідемія, вказує на терапевтичні мішені за умов коморбідності.

Дисертанткою вперше показано, що БА супроводжується зниженням фільтраційної функції нирок 15%, тоді як за умов коморбідності частка таких пацієнтів наближується до половини (47%), що має зумовлювати зміну стратегії та тактики лікування. Край важливим є те, що вперше показані спільні механізми прогресування бронхіальної обструкції та погіршення функціонального стану нирок, до яких відносяться ендотеліальна дисфункції та порушення продукції вазодилататора оксиду азоту, на що вказують виявлені підвищення ендотеліну-1, фактору Віллебранда, фракталкіну та зниження S-нітрозотіолів.

Важливе значення має виявлений у дослідженні факт, що прогресування пульморенальних розладів супроводжується зміною архітектоніки як респіраторного дерева, так і внутрішньоренальної будови із системним збільшенням вмісту показника фіброзу - моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 та зниженням антифібротичного фактору деградації позаклітинного матриксу - матричної металопротеїнази-9 на 19-28% за умов зниження фільтраційної здатності нирок.

Наукові уявлення про патогенез поєданого перебігу БА, ЦД2 та ОЖ поглиблює дослідження активності імунного запалення та доведення, що у таких

пацієнтів розвивається вторинний імунодефіцит зі зменшенням субпопуляції Т-лімфоцитів (CD4+, CD8+) та збільшенням натуральних кіллерів (CD16+) і В-лімфоцитів (CD22+) із зростанням загальної кількості антилімфоцитарних антитіл, що супроводжується підвищенням рівнів інтерлейкінів -8 та -12.

Такі дослідження глибинних патогенетичних механізмів прогресування поєданого перебігу БА, ЦД2 та ОЖ дозволили обґрунтувати модифікацію стандартного лікування із залученням препаратів L-аргініну аспартату та тіотропію броміду, що призводить до корекції дисфункції ендотелію, зменшує вплив інгаляційних глюкокортикостероїдів на метаболічні порушення, підвищує контроль над симптомами астми, покращує показники функціонального стану легень та нирок та якість життя.

Наукова новизна та практична цінність роботи підтверджені двома патентами України на винаходи: «Спосіб визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу» (№117323 UA, МПК А61В5/091 (2006.01), G01N33/50 (2006.01) від 10.07.2018 р.) та «Спосіб визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і ожирінням» (№ 118314 UA, МПК А61В 5/00 (2006.01), G01N33/48 (2006.01) від 26.12.2018).

Матеріали наукового дослідження Г. В. Єрмоєнко можуть бути використані у наукових дослідженнях та практичній медицині, передусім, у галузях пульмонології, алергології, ендокринології та, що особливо важливо, у внутрішній та сімейній медицині. Результати дисертаційного дослідження вже використовуються у практичній діяльності лікувально-профілактичних закладів Харкова, Чернівців, Дніпра, Сум, Вінниці, Львова, Одеси та у навчальному процесі вищих медичних закладів Харкова, Дніпра, Львова, що засвідчено актами впровадженя.

Повнота викладу в публікаціях та виступах

За результатами дослідження опубліковано 56 друкованих наукових праць; з них 23 статті, у тому числі 17 у фахових виданнях України, 5 статей в іноземних виданнях, 1 стаття в іншому медичному виданні, 31 тези у матеріалах матеріалах наукових з'їздів, конгресів та конференцій. Отримано 2 патенти України на винаходи. Опубліковані статті відображають власні результати досліджень та не

дублюються. Матеріали дослідження також оприлюднені на 33 наукових конференціях, з'їздах, конгресах, у тому числі за кордоном України.

Структура дисертації

Дисертація викладена літературною українською мовою, оформлена згідно з вимогами ДАК України. Структура роботи стандартна: вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 6 розділів опису результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних 439 літературних джерел, з яких 63% чужоземних. Основний текст займає 304 сторінки, достатньо ілюстрований (87 таблиць і 46 рисунків).

У **вступі** визначена актуальність теми дисертації та обґрунтована доцільність проведення цього наукового дослідження, сформульовані його мета, завдання, наукова новизна і практичне значення, впровадження та публікації. **Огляд літератури** викладений логічно, містить сучасні літературні джерела, обґрунтовує доцільність даного дослідження та висвітлює нерозв'язані питання.

У **розділі 2** описані використані в роботі методики, які адекватні для вирішення поставлених задач, сучасні, інформативні, відповідають меті та завданням роботи; наводиться детальна клінічна характеристика обстеженого контингенту хворих. **Третій розділ** дисертаційної роботи містить характеристику пульморенальних порушень у хворих на БА за умов поєднання з ЦД2 та ОЖ. Клінічна характеристика хворих подана залежно від ступенів бронхіальної обструкції та зміни швидкості клубочкової фільтрації (р.3.1), описаний вплив пульморенальних порушень на стан ліпідного та вуглеводного метаболізму та якість життя (р. 3.2-3.4). **Четвертий розділ** присвячений оцінці стану судинного ендотелію у хворих на БА із супутніми ЦД2 та ОЖ на підставі вивчення діагностичного значення рівнів ендотеліну-1 (р.4.1), фактору Віллебранда (р.4.2), S-нітрозотіолу (р.4.3), фракталкіну (р.4.5). **П'ятий розділ** описує предиктори, що обумовлюють прогноз фіброзно-запальних процесів у поєднаному перебізі БА, ЦД2 та ОЖ з акцентом на моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 та матриксну металопротеїназу-9 (р. 5.1, 5.2). У **шостому розділі** розглядається роль імунного запалення у формуванні пульморенальних розладів у хворих на БА з ЦД2 та ОЖ. При цьому проведений аналіз вмісту інтерлейкінів -8 і -12 (р.6.1), субпопуляцій

лімфоцитів та антилімфоцитарних антитіл (р.6.2). **Сьомий розділ** присвячений прогнозуванню БА у поєднанні з ЦД2 та ОЖ на підставі визначення прогностичних маркерів пульморенальних порушень. У розділі представлені результати математичного моделювання прогресування БА у пацієнтів із ожирінням (р.7.1) та ЦД2 (р.7.2). **Восьмий розділ** присвячений обґрунтуванню терапевтичної стратегії та перевірці ефективності фармакологічної корекції бронхіальної обструкції у хворих на БА та ЦД2 чи ОЖ.

У розділі «**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**» підводяться підсумки проведеного дослідження. **Висновки і практичні рекомендації** логічно випливають із результатів дисертаційної роботи, відповідають її меті і завданням, сформульовані досить лаконічно та конкретно.

Зміст автореферату повністю віддзеркалює основні положення, викладені у дисертації.

Зауваження і запитання

Дисертація та автореферат оформлені згідно вимог ДАК України, зауважень по суті роботи, методиці виконання, обробці та інтерпретації отриманих результатів немає.

У той же час є декілька зауважень переважно технічного характеру: у тексті є невідлі стилістичні вирази, граматичні помилки, русизми; робота дещо перевантажена цифровим матеріалом (87 таблиць), які можна було б об'єднати і винести до додатку. Не найкращим вважається вибір антигіпертензивного лікування, яке потребували біля 30% пацієнтів (5 мг лізиноприлу), хоча він рекомендований до застосування за умов пошкодження нирок, що, ймовірно і обумовило такий вибір. Наведені зауваження не стосуються суті та методології роботи та не зменшують наукового і практичного значення проведеного дослідження. Тема роботи є край важливою, особливо для лікування коморбідних станів.

Найбільшими цінностями цієї дисертаційної роботи вважаю:

(1) визначення маркерів ремодулювання бронхіального дерева та структури нирок за умов поєднання БА з ЦД2 чи ОЖ, що відкриває новий напрямок діагностики та профілактики ускладнень такого поєднання,

(2) комплексний підхід до аналізу параметрів ліпідного та вуглеводного метаболізму, специфічного імунного та неспецифічного запалення, ендотеліальної дисфункції, фіброзування та ремоделювання.

Тема дисертаційної роботи є край важливою, особливо для сьогодення, дослідження є досить складним, але ретельно виконаним. Тому у плані наукової дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні **питання**.

- 1) На вашу думку, які з вивчених вами факторів (ендотелін-1, фактор Віллебранда, фракталкін, S-нітрозотіоли, матриксна металопротеаза-9, моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1, інтерлейкіни -8 та -12) у більшому ступені зумовлюють погіршення фільтраційної здатності нирок та яким чином?
- 2) За якими механізмами модифіковане вами лікування із застосуванням аргініну та тіотропію зменшило інсулінорезистентність, адже саме це відкриває перспективи оптимізації лікування пацієнтів з супутнім ІЦД та ОЖ.
- 3) Чи не розглядали ви можливість включення багатокomпонентної алергодіагностики у таких хворих до усього комплексу обстежень? За даними літератури, які її можливості можуть бути використані у пацієнтів з вивченою вами коморбідністю?

Висновок

Дисертаційна робота Єрмоєнко Галини Володимирівни “Патогенетичне обґрунтування діагностики та корекції пульморенальних та метаболічних порушень у хворих на бронхіальну астму з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням”, представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, виконана за консультативною допомогою проф. Оспанової Тетяни Сунгашевни,

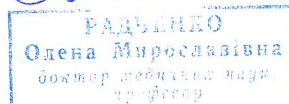
є актуальною, завершеною, самостійною науково-дослідною роботою, результати якої можна кваліфікувати як нове вирішення актуальної проблеми сучасної внутрішньої медицини - удосконаленні ранньої діагностики БА, оптимізації прогнозування її перебігу, модифікації лікувальної стратегії поєданого перебігу з цукровим діабетом 2 типу та/або ожирінням на підставі комплексного вивчення функціонального стану легень та нирок, вуглеводного та ліпідного

обмінів, біомаркерів ендотеліальної функції (ЕТ-1, ФВ, S-нітрозотіоли, фракталкін), хемокінів (ІЛІ-8, ІЛІ-12), маркерів фіброзу (ММР-9, МСР-1), імунних параметрів та патогенетичного обґрунтування оптимізованого медикаментозного лікування.

За своєю актуальністю, науковою новизною та практичною цінністю дисертаційна робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» ДАК України та паспорту спеціальності «внутрішні хвороби», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
доктор медичних наук, професор

О.М. Радченко



Підпис проф. О.М.Радченко засвідчую

Вчений секретар ЛНМУ ім. Данила Галицького



С.П. Ягело