

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Андрейчина Сергія Михайловича

на дисертацію

Чернецької Наталії Василівни

на тему: "Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого із цукровим діабетом типу 2", подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.010 Буковинського державного медичного університету МОЗ України, що утворена Наказом МОН України № 280 від 03.03.2021 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми. Впродовж останнього часу питання діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) зазнали достатньо радикальних змін: розширяються класифікаційні критерії, активно розробляються нові терапевтичні стратегії, вивчається вплив супутніх захворювань на перебіг і прогноз ХОЗЛ. Необхідність систематизації клінічної різноманітності ХОЗЛ та ефективного впливу на перебіг і прогноз захворювання в останні роки зумовила підвищення інтересу до вивчення фенотипів цього захворювання.

Очевидно, що при існуючих на теперішній час уявленнях про класичні фенотипи ХОЗЛ (бронхітичний та емфізематозний типи відповідно) вимагається подальше їх вивчення і доповнення клінічними та лабораторними маркерами. Поєднання ХОЗЛ та цукрового діабету (ЦД) типу 2 є достатньо частою клінічною ситуацією. Наявність ЦД типу 2 у хворих на ХОЗЛ супроводжується істотнішим зниженням рівня фізичної активності та збільшенням частоти госпіталізацій на відміну від хворих на ХОЗЛ без цукрового діабету. Відомо, що ризик розвитку ЦД типу 2 у хворих на ХОЗЛ є більш високим у порівнянні з пацієнтами, які не страждають на дане захворювання.

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених проблемі ХОЗЛ, асоційованого з ЦД типу 2, до сьогодні немає глибокого розуміння механізмів

розвитку зазначеної поєднаної патології, недостатньо розроблені ефективні методи її лікування.

Викладені аргументи обґрунтовують необхідність наукових досліджень з обраної теми та те, що дисертаційна робота Чернецької Наталії Василівни "Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого із цукровим діабетом типу 2" є актуальною роботою, яка відповідає потребам практичної медицини.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Проведені наукові дослідження є частиною комплексної науково-дослідної роботи, яка була виконана на кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету в рамках наукової теми «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер держреєстрації 0117U002353).

3. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Вірогідність наукових положень дисертації підтверджена аргументованим методичним підходом при плануванні програми досліджень та детальним аналізом результатів дослідження, яке проведено на основі обстеження 117 хворих на ХОЗЛ (у тому числі 64 пацієнтів із супутнім ЦД типу 2) та 40 практично здорових осіб. Групи сформовані з урахуванням об'єктивних критеріїв включення та виключення з інформованою згодою на співпрацю з дослідником. Робота базується на достатній кількості спостережень із використанням великої кількості сучасних інформативних методів дослідження: клінічних, антропометричних, молекулярно-генетичних, біохімічних, спектрофотометричних, імуноферментних, інструментальних, статистичних.

На основі одержаних результатів дослідження здобувачем самостійно визначені нові механізми розвитку ХОЗЛ, поєданого з ЦД типу 2, та запропоновані нові способи діагностики та підходи до лікування.

Зазначене вище дозволяє стверджувати про обґрунтованість висновків і

практичних рекомендацій, які логічно витікають із матеріалів дисертації і є науково підтвердженими, чітко сформульованими та містять нові важливі науково-практичні узагальнення.

4. Наукова новизна основних положень, висновків та практичних рекомендацій. Наукова новизна роботи не викликає сумнівів, оскільки здобувачем вперше проведено ряд важливих досліджень.

Зокрема, показано, що за поєднання ХОЗЛ та ЦД типу 2 спостерігається більш виражена клінічна симптоматика ХОЗЛ, істотніше зниження окремих показників функції зовнішнього дихання, частішими є загострення, більшим є число госпіталізацій за рік та тривалішим є стаціонарне лікування. Водночас виявлено зниження толерантності до фізичного навантаження та тяжчий перебіг і прогноз ХОЗЛ за індексом BODE. Відзначаються також більш виражені зміни показників біоімпедансометрії (вищі індекс маси тіла, відсоток жирової маси, рівень вісцерального жиру, кісткова маса, м'язова маса та метаболічний вік).

Уточнено, що за наявності супутнього ЦД типу 2 у хворих на ХОЗЛ істотнішими є дисбаланс адипокінів (більший рівень лептину та резистину за меншого вмісту адипонектину) та цитокінів (підвищення рівня ФНП α , ТФР β_1) за вищого рівня С-реактивного білка в сироватці крові, більшої кількості лейкоцитів у крові та мокротинні, істотнішої дисліпідемії та суттєвішого порушення функціонального стану ендотелію.

Вперше виявлена асоціація поліморфізму С3435Т гена MDR1 гена із деякими показниками вуглеводного та ліпідного обмінів, вмістом лептину та адипонектину в сироватці крові, функціональним станом ендотелію, клінічними даними за САТ-тестом, толерантністю до фізичного навантаження, індексом BODE (за наявності мінорної алелі Т).

Важливим є дослідження ефективності застосування аторвастатину у комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2. При цьому встановлена залежність відповіді на лікування аторвастатином від генотипу гена MDR1 (С3435Т) та дози препарату у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2. Уточнено, що при застосуванні 20 мг аторвастатину (за наявності алелі Т)

покращується ліпідний спектр крові та функціональний стан ендотелію за відсутності впливу на вуглеводний обмін (незалежно від генотипу), знижується кількість балів за САТ-тестом та інтегральний індекс BODE при зростанні толерантності до фізичного навантаження.

5. Повнота викладу наукових положень в опублікованих автором працях. Основні наукові положення, їх новизна, висновки та рекомендації знайшли своє відображення в 11 наукових працях (3 статті в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття – в іноземному науковому періодичному виданні, яке входить до наукометричної бази Scopus; 7 тез доповідей у матеріалах наукових конференцій).

6. Теоретичне та практичне значення роботи і впровадження результатів досліджень.

Отримані в роботі результати дозволяють розкрити клінічно-патогенетичні особливості ХОЗЛ на тлі ЦД типу 2, обґрунтувати нові способи діагностики даної патології та оптимізувати тактику її лікування.

Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із цукровим діабетом типу 2, що полягає в додатковому застосуванні аторвастатину у дозі 20-40 мг впродовж шести місяців. Для персоніфікованого призначення аторвастатину хворим на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом типу 2, рекомендовано визначати поліморфізм С3435Т гена MDR1, оскільки за наявності генотипу ТТ слід використовувати 20 мг аторвастатину, що не призводить до зниження толерантності до глюкози та зростання HbA1c.

Результати роботи у достатній мірі впроваджені у лікувальний та навчальний процеси.

7. Оцінка структури дисертації. Основний текст дисертації викладений на 200 сторінках комп'ютерного друку. Дисертація складається з 7 розділів, а саме: «Вступ», «Огляд літератури», «Матеріал і методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, «Аналіз та узагальнення одержаних результатів», «Висновки», «Практичні рекомендації», «Список використаних джерел».

У «Вступі» викладені аргументи актуальності теми, чітко сформульовані мета та задачі дослідження (які повністю відображені у висновках та практичних рекомендаціях), показано зв'язок із комплексною науково-дослідною роботою, наукову новизну, практичне значення роботи та впровадження результатів дослідження. Тема роботи, її мета та завдання відповідають спеціальності 222 «Медицина» (14.01.02 – «внутрішні хвороби»).

У розділі «Огляд літератури» глибоко і детально висвітлені сучасні уявлення про роль різноманітних чинників у розвитку ХОЗЛ та поєданого з ним ЦД типу 2, існуючі та перспективні підходи до діагностики та лікування зазначеної поєднаної патології.

Розділ «Матеріал та методи дослідження» складається з підрозділу «Клінічна характеристика хворих» та підрозділу «Методи дослідження», який включає в себе структуровані підпункти з детальним описом проведених досліджень. Розділ демонструє використання сучасного підходу до підбору хворих із забезпеченням вимог біоетики та використання сучасних методів дослідження, зокрема імуноферментного аналізу та ПЛР аналізу. Всі методи логічно пов'язані та взаємодоповнюють один одного.

У третьому розділі «Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2» висвітлений один із основних етапів дослідження, який полягав в оцінці показників спірометрії, біоімпедансометрії, толерантності до фізичного навантаження в обстежених дисертанткою осіб. Зокрема, показана залежність змін показників функції зовнішнього дихання від наявності у хворих на ХОЗЛ цукрового діабету типу 2. Встановлено, що для хворих на ХОЗЛ із ЦД типу 2 характерними були зростання відсотка жирової маси, рівня вісцерального жиру, метаболічного віку пацієнта, кісткової та м'язової маси тіла. Для оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ, визначення прогнозу захворювання використовували модифікований індекс BODE з урахуванням показників біоімпедансометрії.

Водночас встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігається вищий рівень лептину та резистину в сироватці крові за нижчого

рівня адипонектину. Доведено, що за поєднаного перебігу ХОЗЛ та ЦД типу 2 спостерігався високий рівень ФНПа, ТФРβ1 та С-реактивного білка у сироватці крові, а також характерним є високий вміст ЕТ-1, молекули міжклітинної адгезії sVCAM-1 у сироватці крові, КЦЗЕ за низького рівня нітритів/нітратів. При цьому зафіксовано підвищений рівень глюкози натще та через 2 години, глікозильованого гемоглобіну, імунореактивного інсуліну та НОМА-IR на тлі вираженої дисліпидемії.

У четвертому розділі проаналізовані частоти генотипів за поліморфним варіантом С3435Т гена MDR1 при ХОЗЛ за супутнього ЦД типу 2. При цьому показана відмінність показників біоімпедансометрії, функції зовнішнього дихання, толерантності до фізичного навантаження, інтегрального індексу BODE, вуглеводного та ліпідного обмінів, адипокінового профілю, системного запалення та функціонального стану ендотелію при ХОЗЛ, поєднаному із ЦД типу 2, залежно від алельних варіантів гена MDR1 (С3435Т)

У розділах 5 та 6 присвячені аналізу результатів дослідження ефективності застосування аторвастатину у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 та його диференційованого застосування залежно від поліморфного варіанту С3435Т гена MDR1

Розділ «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» написаний вдумливо з логічним поясненням отриманих результатів досліджень та обґрунтуванням висновків і рекомендацій.

Висновки та практичні рекомендації логічно витікають з отриманих результатів, відповідають поставленим завданням та доводять завершення задач і досягнення наукової мети дослідження.

Список літератури містить посилання на 481 фахову публікацію переважно із сучасних авторитетних іноземних джерел, оформлений згідно з вимогами ДАК України.

8. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист. Робота є самостійним науковим дослідженням. Автором особисто проведений моніторинг відомих фундаментальних та періодичних

наукових видань з досліджуваної теми, систематизовано інформаційно-патентний пошук. Разом з науковим керівником сформульовано мету і завдання дослідження. Самостійно здійснено узагальнення результатів, проведений аналіз і статистична обробка отриманих даних, підготовлено публікації до друку. Авторкою здійснено клінічні дослідження, проведено лікування та спостереження пацієнтів, проведено оцінку ефективності розроблених заходів.

9. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації). За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Чернецької Наталії Василівни на тему «Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого із цукровим діабетом типу 2» є оригінальним. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

Загалом дисертаційна робота має важливе наукове і практичне значення для клінічної медицини, і, зокрема, внутрішньої медицини.

10. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення. Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату немає. В тексті дисертації трапляються поодинокі граматичні та стилістичні огріхи (зокрема, інколи використовуються складні граматичні конструкції), що не впливає на значущість роботи.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на такі запитання:

1. Чому для прогнозування перебігу захворювання Вами був використаний індекс BODE?
2. Яка базисна терапія застосовувалася у обстежених Вами хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2?
3. Чи відомі Вам дані про застосування інших статинів (крім аторвастатину) при ХОЗЛ?

11. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Чернецької Наталії Василівни «Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого із цукровим діабетом типу 2» є завершеною науково-дослідною роботою, що присвячена вирішенню актуального та важливого наукового завдання – оптимізації діагностики та підвищення ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєдане з цукровим діабетом типу 2 на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості зазначеної поєднаної патології. Робота має безперечну наукову новизну та практичне значення.

За актуальністю, сучасним науково-методичним рівнем, науковою новизною та науково-практичним значенням, повнотою викладу в опублікованих працях дисертаційна робота Чернецької Н.В. «Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого із цукровим діабетом типу 2» повністю відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40, «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженому Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 06.03.2019 р. , а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22- «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.02 – внутрішні хвороби).

Офіційний опонент –
завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини та фтизіатрії
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського

МОЗ України

д-р мед. наук, професор



завіряю

директора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

С. М. Анрейчин