

## ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету, Заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора Островського Миколи Миколайовича на дисертацію Чернецької Наталії Василівни «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»

**Актуальність теми дисертаційної роботи.** Початок нового тисячоліття в медицині ознаменувався не лише інтенсивним розвитком фундаментальних уявлень про ізольований перебіг тих чи інших захворювань, а й великим інтересом до процесів взаємного обтяження при поєднанні різних нозологій. А відтак, перед сучасною медициною дедалі більше постає питань, пов'язаних із необхідністю розвитку новітніх методик виявлення, лікування та реабілітації поєднаних патологій, спрямованих на забезпечення та всебічне сприяння реалізації програм профілактики розвитку патологічних змін із генерацією на цьому підґрунті ряду тяжких, а інколи й незворотніх ускладнень. Одним із таких глобальних викликів сьогодення є поєднання хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та цукрового діабету (ЦД). ХОЗЛ – це мультифакторіальне захворювання, яке посіло на сьогодні вже третій щабель, як причина смерті у всьому світі і ця негативна тенденція продовжує прогресувати. Сьогодні ХОЗЛ розглядають як системний запальний процес із розвитком системних коморбідних станів, зокрема серцево-судинних захворювань, остеопорозу, депресії, метаболічних порушень. На цукровий діабет у світі страждають понад 425 млн людей. В Україні майже 1,3 млн страждають на це захворювання (Устинов А.В., 2018). Доведено, що у хворих на ХОЗЛ частота виникнення метаболічного синдрому та ЦД типу 2 є вищою, ніж у осіб без

ХОЗЛ, що пов'язують із старінням, курінням, низькою масою при народженні. Проте, механізми взаємозв'язку даних захворювань є набагато складнішими. Останнім часом активно вивчається генетична складова при ХОЗЛ, ЦД, а також за умови поєднання даних захворювань. Загальними патогенетичними ланками зв'язку ХОЗЛ і ЦД типу 2 є системне запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція. Як показали деякі автори, за наявності ЦД типу 2 перебіг ХОЗЛ є тяжчим і потребує корекції лікування. Інші автори, навпаки, не показали взаємозв'язку між ХОЗЛ і ЦД типу 2, що, можливо, пов'язано з високим відсотком хворих із низьким індексом маси тіла. Власне тому ми поділяємо думку академіка НАМН України Ю.І. Феценка (2019), що стрімка еволюція легеневої патології та розвиток фармакологічної індустрії зумовлюють необхідність подальшого проведення сучасних досліджень взаємодії саногенетичних систем захисту макроорганізму в умовах поєднання патології органів дихання з іншими нозологіями. У зв'язку з цим роботу Чернецької Наталії Василівни, що власне і присвячена розробці заходів з підвищення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ЦД типу 2, слід вважати актуальною для медичної науки і практики.

**Зв'язок роботи з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота виконувалася як фрагмент комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету на тему: «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер держреєстрації 0117U002353).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота Чернецької Н.В. виконана на сучасному науковому рівні, базується на обстеженні 117 хворих на ХОЗЛ (у тому числі 64 пацієнтів із супутнім ЦД

типу 2) та 40 практично здорових осіб, репрезентативних за статтю, віком і місцем проживання.

Сучасні та інформативні методи, що були використані у дослідженні, дозволили в повному обсязі вирішити мету та завдання роботи. Дослідження проведені на високому методологічному та технічному рівні, їхня достовірність та інформативність не викликають сумнівів.

Комплекс застосованих досліджень, окрім загальноклінічних, включав сучасні, апробовані в експерименті та клініці, інструментальні (спірографія, біоімпедансометрія, пульсоксиметрія), лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, глюкоза крові, біохімічні аналізи), генетичні (полімеразна ланцюгова реакція), спектрофотометричні (ліпідний спектр крові), колориметричні (NO/нітрити/нітрати), імуноферментні (цитокіни, адипокіни, ET-1, імунореактивний інсулін, sVCAM-1) методи дослідження, що дало змогу ретельно вивчити клініко-патогенетичні особливості перебігу поєднаної патології, а також оцінити вплив запропонованої схеми лікування.

Безсумнівно, що обсяг проведеного дослідження, а також застосування сучасних статистичних методів з використанням програмного забезпечення BioStat 2009 Professional, version 5.8.4.3 (AnalystSoft Inc.), SPSS (Statistical Package for Social Science Statistics) 16.0, Statistica 10.0 StatSoft Inc., Microsoft Excel 2010 дозволили отримати вірогідні та обгрунтовані результати роботи. Факти, які б свідчили про недостовірність отриманих результатів дослідження, не виявлені. Висновки та практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, випливають із отриманих результатів досліджень та проведеного аналізу.

**Новизна дослідження та отриманих результатів.** Дисертанткою істотно доповнено дані щодо клінічних особливостей ХОЗЛ за наявності супутнього цукрового діабету типу 2. Встановлено, що поєднана патологія супроводжувалася вищою частотою загострень, збільшенням числа викликів швидкої медичної допомоги з приводу загострення хвороби та госпіталізації в стаціонар за рік, подовженням тривалості стаціонарного лікування при більш маніфестних порушеннях функції зовнішнього дихання.



Промінентною особливістю роботи є уточнення, що наявність цукрового діабету у хворих на ХОЗЛ призводить до обтяження перебігу і погіршення прогнозу ХОЗЛ (за індексом BODE), а також до суттєвіших змін показників біоімпедансометрії (індексу маси тіла, відсотка жирової маси, рівня вісцерального жиру, кісткової маси, м'язової маси та метаболічного віку) і зниження толерантності до фізичного навантаження.

Встановлено, що для зазначеної коморбідності характерним є вищий рівень лейкоцитів за нижчого рівня еозинофілів у крові та в мокротинні, а також більший рівень лептину, резистину, ФНПа, ТФРβ1 та С-реактивного білка в сироватці крові за меншого вмісту адипонектину, істотнішої дисліпідемії та суттєвішої дисфункції ендотелію.

На окрему увагу заслуговує проведений авторкою аналіз частоти генотипів за поліморфним варіантом С3435Т гена MDR1 у хворих на ХОЗЛ із супутнім цукровим діабетом типу 2 вперше дозволив виявити асоціацію даного поліморфізму гена із клінічними даними за САТ-тестом, толерантністю до фізичного навантаження, індексом BODE, вмістом лептину та адипонектину в сироватці крові, деякими показниками вуглеводного та ліпідного обмінів, функціональним станом ендотелію за наявності мінорної алелі Т.

Приоритетною окрасою роботи є доведення ефективності застосування аторвастатину в комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ із супутнім цукровим діабетом типу 2. Вперше встановлена залежність відповіді на лікування аторвастатином у хворих на ХОЗЛ із супутнім цукровим діабетом типу 2 від генотипу гена MDR1 (С3435Т) та дози препарату.

**Теоретичне значення отриманих результатів.** Чисельні дослідження з використанням сучасних методик, проведені дисертанткою, та отримані результати дозволили суттєво поглибити розуміння патогенезу ХОЗЛ за його поєднання з цукровим діабетом типу 2 з урахуванням поліморфізму С3435Т гена MDR1.

**Практичне значення отриманих результатів.** Важливим для

практики є доповнення алгоритму обстеження хворих на ХОЗЛ визначенням складу тіла за допомогою біоімпедансометрії (індекс маси тіла, відсоток жирової маси, рівень вісцерального жиру, кісткова маса, м'язова маса, метаболічний вік), рівня лейкоцитів та еозинофілів в крові та в мокротинні, вмісту фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , трансформувального фактора росту- $\beta$ 1, С-реактивного білка, адипоцитокінів (лептину, адипонектину, резистину) в сироватці крові, показників функціонального стану ендотелію (ендотелін-1, кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, нітрати/нітри, молекула міжклітинної адгезії sVCAM-1), ліпідного спектру крові.

Приоритетним для практики охорони здоров'я є рекомендації способу лікування ХОЗЛ, поєданого із цукровим діабетом типу 2, шляхом додаткового призначення до комплексної терапії аторвастатину у дозі 20-40 мг впродовж шести місяців для зменшення клінічних проявів, тяжкості захворювання, частоти загострень, кількості госпіталізацій у стаціонар за рік, вираженості системного запалення та ендотеліальної дисфункції, а також з метою покращання складу тіла, бронхіальної прохідності, толерантності до фізичного навантаження, ліпідного спектра крові, якості життя пацієнтів та прогнозу захворювання. Значним вкладом є й чітке обґрунтування персоніфікованого призначення аторвастатину хворим на ХОЗЛ, поєдане із цукровим діабетом типу 2, залежно від поліморфізму С3435Т гена MDR1.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Результати дослідження впроваджені в практику лікувально-профілактичних закладів України (ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня») і дозволяють підвищити якість діагностики та лікування ХОЗЛ, поєданого із цукровим діабетом типу 2, знизити частоту загострень ХОЗЛ та госпіталізацій, запобігти розвитку ускладнень. Крім того, результати дисертаційної роботи включені до навчального процесу в Буковинському державному медичному університеті, Івано-Франківському національному медичному університеті,

Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, Харківському національному медичному університеті.

### **Повнота викладу матеріалів у дисертації та в опублікованих працях.**

За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 3 статті у провідних фахових журналах України та 1 – у журналі, що входить до наукометричної бази Scopus. Опубліковано - 7 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій. Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження оприлюднено на: науково-практичній конференції «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід» (Чернівці, 14-15 квітня 2016 року); IV Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених «Інновації та перспективи сучасної медицини», BIMCO 2017 (Чернівці, 5-7 квітня 2017 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 5-6 жовтня 2017 року); V Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених BIMCO 2018 (Чернівці, 4-6 квітня 2018 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність» (Чернівці, 28-29 березня 2019 року).

### **Зміст та побудова дисертації**

Дисертаційна робота Чернецької Наталії Василівни побудована з дотриманням сучасних вимог до дисертацій і має класичну структуру. Робота викладена на 200 сторінках, основний текст займає 144 сторінки та містить 30 таблиць та 20 рисунків. Дисертаційна робота складається із анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, що містить 325 наукових праць (130 – кирилицею та 195 – латиницею). Дисертація містить 3 додатки. Кожен розділ опису власних досліджень завершується резюме та посиланнями на публікації.



У вступі обґрунтовано актуальність дисертаційного дослідження, сформовано мету та завдання, наведена інформація щодо наукової та практичної цінності роботи, зв'язок із науковими програмами, особистий внесок автора, апробація результатів дослідження та публікації. Сформульований дисертанткою висновок підкреслює актуальність обраної теми та дає обґрунтування й напрямки для проведення власних досліджень.

Розділ 1 присвячений огляду літератури за темою дослідження, викладений на 20 сторінках, відображає сучасні уявлення щодо особливостей перебігу та прогнозу ХОЗЛ, зокрема за його коморбідності із ЦД типу 2. Розділ написаний лаконічно і засвідчує, що здобувачкою глибоко та методично проаналізовано класичні та новітні роботи із предмету дослідження, проведено порівняння поглядів різних вчених на дану проблему, зроблені узагальнення, які потребують подальшої розробки. В цьому розділі автором вміло вказано невирішені проблеми досліджуваної патології. Проведене дисертантом дослідження даних сучасної наукової літератури вказує на його професіоналізм та глибоке розуміння складності досліджуваної проблеми як із теоретичної, так із практичної сторони.

Розділ 2 займає 22 сторінки, де описуються методи та матеріали дослідження, які було використано при виконанні роботи. Застосування широкого набору сучасних методів під час проведення дослідження є достатнім для вирішення поставлених задач. У розділі 2 представлений дизайн дослідження, наведені контингенти обстежених, надана загальна характеристика хворих. Відразу хочу вказати, що пошукувачем чітко приведено критерії верифікації діагнозу, згідно діючих нормативних державних документів. Автором ретельно висвітлений дизайн дослідження, критерії відбору пацієнтів, розподіл хворих за групами та підгрупами дослідження, що значно покращує розуміння суті дисертації та полегшує роботу рецензента. Проте, на нашу думку, кращої структуризації все ж потребував опис базової терапії ХОЗЛ та ескалація її при розвитку фази загострення, по аналогії до схеми лікування ЦД 2 типу, де абсолютно якісно прописані схеми і дози діючих речовин.

Матеріали власних досліджень (3, 4, 5 та 6 розділи) викладені чітко, автор досить ретельно описує фактичний матеріал на 53 сторінках.

Розділ 3 відображає результати аналізу особливостей поєданого перебігу ХОЗЛ та цукрового діабету типу 2, що характеризується більш вираженою клінічною симптоматикою, вищою частотою загострень, числа викликів швидкої допомоги з приводу загострення хвороби та госпіталізації у стаціонар за рік, а також довшою тривалістю стаціонарного лікування. За поєднаної патології спостерігалися нижчі показники спірометрії, зокрема ОФВ1, ПОШвид, МОШ25, МОШ50 та МОШ75, СОШ25-75, ОФВ1/ФЖЕЛ, а також більш виражені зміни показників біоімпедансного аналізу (вищими були індекс маси тіла, відсоток жирової маси, вісцерального жиру, кісткової, м'язової маси та метаболічний вік) та нижча толерантність до фізичного навантаження. При супутньому ЦД типу 2 тяжчим є перебіг та прогноз ХОЗЛ за індексом BODE, характерним є вищий рівень лейкоцитів у крові та в мокротинні за нижчого рівня еозинофілів. Крім того, спостерігається вищий рівень лептину та резистину, ФНП $\alpha$ , ТФР $\beta$ 1 та С-реактивного білка в сироватці крові за нижчого рівня адипонектину. У хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 спостерігався високий рівень у сироватці крові ET-1, молекули міжклітинної адгезії sVCAM-1 за низького рівня нітритів/нітратів на тлі вираженої дисліпідемії.

У розділі 4 описуються результати дослідження ролі поліморфного варіанта гена MDR1 (C3435T) у хворих на ХОЗЛ, поєдане із цукровим діабетом типу 2

У розділі 5 відображені результати дослідження ефективності застосування аторвастатину у хворих на ХОЗЛ із супутнім цукровим діабетом типу 2. Встановлено, що шестимісячне використання аторвастатину на тлі базисної терапії призводить до виразнішого покращення клінічної симптоматики ХОЗЛ, зниження частоти загострень за рік, числа викликів швидкої медичної допомоги та кількості госпіталізації у стаціонар за рік, покращення складу тіла пацієнтів за даними біоімпедансометрії, покращання бронхіальної прохідності, що проявлялося у



зростанні ОФВ1 наприкінці лікування аторвастатином. водночас під впливом запропонованого способу лікування відбувалися позитивні зміни суб'єктивного сприйняття хворими ХОЗЛ за САТ-тестом та толерантності до фізичного навантаження, знижувався індекс BODE та деякі показники системного запалення, покращувався функціональний стан ендотелію.

Шостий розділ присвячений аналізу результатів диференційованого застосування аторвастатину у хворих на ХОЗЛ, поєднане із цукровим діабетом типу 2, залежно від поліморфного варіанту С3435Т гена MDR1. Встановлено, що використання у лікуванні хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2 аторвастатину у дозі 20 мг призводить до покращення перебігу ХОЗЛ, поєданого із ЦД типу 2, особливо за наявності алелі Т (зниження кількості балів за САТ тестом, зростання толерантності до фізичного навантаження, зниження інтегрального індексу BODE), покращення ліпідного спектру крові та функціонального стану ендотелію за відсутності впливу на вуглеводний обмін (показники достовірно не змінювались наприкінці лікування).

Таким чином, викладений у розділах 3–6 фактичний матеріал є послідовним вирішенням поставлених задач дисертаційного дослідження. Результати роботи об'єктивізовані багатим цифровим матеріалом, представленим у вигляді таблиць та рисунків. В кінці кожного розділу представлені узагальнюючі дані та наведені публікації, у яких відображені результати досліджень.

Заключний розділ дисертації містить остаточний аналіз отриманих результатів та представляє синтез патогенетичних та діагностичних ланок, що сюжетно поєднує елементи клініко-функціонального, молекулярно-генетичного, імунного та біохімічного факторів становлення і розвитку ХОЗЛ при супутньому ЦД 2 типу. Розділ написаний вдало, з використанням значної кількості аналітичного матеріалу. Дисертантка детально аналізує отримані результати та співставляє їх з даними різних літературних джерел висловлюючи свою думку з даних питань.

Висновки ґрунтуються на отриманих результатах проведеного дослідження, логічно впливають із змісту роботи, є об'єктивними

відповідають поставленим завданням і містять наукову новизну. Практичні рекомендації розроблено, апробовано, впроваджено у роботу ряду лікувально-профілактичних закладів України. Чіткість їх формулювання, простота використання, відсутність потреби у вагомих фінансових затратах дозволяє пропонувати їх для подальшого впровадження у практику охорони здоров'я.

Дисертація написана доступно та читається із зацікавленістю. Табличні дані підтверджені статистичною обробкою із зазначенням вірогідності відмінностей. Подані в таблицях числові дані не дублюються рисунками.

#### **Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

Рукопис дисертації перевірено на ознаки плагіату. У ході аналізу фрагментів подібного тексту встановлено окремі співпадіння з власними публікаціями, посиланнями на літературні джерела та загальноновживаними фразами. Дисертаційна робота та публікації за нею є оригінальними текстами. Під час рецензування матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій пошукувачки ознак порушення академічної доброчесності, а саме академічного плагіату, самоплагіату, фабрикування та фальсифікації даних, виявлено не було. Дисертаційна робота є самостійною оригінальною працею та не містить порушень академічної доброчесності.

#### **Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення**

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає. Матеріали дослідження проаналізовані адекватно, викладені цілісно, оформлені вкрай акуратно. Трапляються деякі граматичні та стилістичні помилки, але вони не погіршують сприйняття роботи. Окремі таблиці є досить обширними та перенавантаженими цифровим матеріалом, що певною мірою ускладнює їх сприйняття.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли такі запитання, що виносяться на наукову дискусію:

1. Чим можна пояснити більш виражені зміни клінічно-

функціональних та лабораторних показників у пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ та ЦД типу 2 порівняно з хворими на ХОЗЛ без такого поєднання?

2. Що стало підставою для вивчення Вами ролі поліморфізму С3435Т гена MDR1 у хворих на ХОЗЛ, поєднане з ЦД типу 2?

3. Чим, на Вашу думку, пояснюється зниження рівнів показників системного запалення та корекція ендотеліальної дисфункції за умов додаткового призначення аторвастатину?

#### **Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам**

Розглянувши дисертаційну роботу Чернецької Наталії Василівни «Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого із цукровим діабетом типу 2» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.02 – внутрішні хвороби) та наукові публікації, в яких висвітлені основні наукові результати дисертації, вважаю, що робота має важливе значення для сучасної внутрішньої медицини. У роботі наведено нове вирішення важливого науково-практичного завдання оптимізації ведення пацієнтів із ХОЗЛ і цукровим діабетом типу 2 на підставі вивчення клінічно-патогенетичних особливостей зазначеної поєднаної патології з урахуванням поліморфізму С3435Т гена MDR1 та застосування аторвастатину в складі комплексного лікування. Дисертація є завершеним актуальним, самостійно виконаним науковим дослідженням, у якому отримані науково обґрунтовані результати, що надають нові уявлення про механізми розвитку ХОЗЛ на тлі цукрового діабету типу 2. У роботі відсутні ознаки порушень академічної доброчесності.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, обґрунтованістю наукових положень, висновків, рекомендацій, новизною та значущістю для науки і практики, повнотою викладення в опублікованих працях отриманих результатів дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 06.03.2019 р. щодо дисертації на здобуття ступеня



доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.02 – внутрішні хвороби), а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології  
з курсом професійних хвороб

Івано-Франківського національного  
медичного університету МОЗ України,  
Заслужений діяч науки і техніки України,  
доктор медичних наук, професор

М.М. Островський



<b>ПІДЛИС ЗАСВІДЧУЮ</b>	
Заступник ректора / начальник відділу кадрів	
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ	
1 квітня 2021 р.	
Підпис	<i>М.М. Островський</i>
Прізвище	<i>Островський</i>