

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»

Андрейчина Сергія Михайловича

на дисертацію

Ступницької Ганни Ярославівни

на тему: "Хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості поєданого перебігу, оптимізація діагностики та лікування", представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 – внутрішні хвороби

1. Актуальність теми. Впродовж останнього часу питання діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) зазнали достатньо радикальних змін: розширюються 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 ожиріння є достатньо частою клінічною ситуацією. Встановлено вірогідне переважання ожиріння серед пацієнтів із ХОЗЛ в порівнянні із загальною популяцією хворих. Наявність ожиріння у хворих на ХОЗЛ супроводжується істотнішим зниженням рівня фізичної активності та збільшенням частоти госпіталізацій на відміну від хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла.

Відомо, що ризик розвитку метаболічного синдрому у хворих на ХОЗЛ є більш високим у порівнянні з пацієнтами, які не страждають на дане захворювання, але тільки ожиріння є компонентом, який має зв'язок із ступенем

бронхіальної обструкції.

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених проблемі ХОЗЛ, асоційованого з ожирінням, 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 Ступницької Ганни Ярославівни "Хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості поєднаного перебігу, оптимізація діагностики та лікування" 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 Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» у рамках наукової теми за планом МОЗ України «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» - № державної реєстрації 0112U003546 (2012-2016 рр.).

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 210 хворих на ХОЗЛ, 30 практично здорових осіб та 20 хворих на ожиріння. 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, фільтраційних, спектрофотометричних, імуноферментних, інструментальних, статистичних.

На основі одержаних результатів дослідження здобувачем самостійно

визначені нові механізми розвитку ХОЗЛ, поєданого з ожирінням, та запропоновані нові способи діагностики та підходи до лікування.

Зазначене вище дозволяє судити про обгрунтованість 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 частота генотипу GG за геном ADRB2 (C79G) у хворих на ХОЗЛ вірогідно відрізняється від такої у практично здорових осіб, а розвиток ожиріння при ХОЗЛ асоційований із гетерозиготним генотипом CG зазначеного гена. Встановлено, що у пацієнтів із ХОЗЛ та ожирінням з гетерозиготним генотипом CG пов'язані більша м'язова маса тіла, нижчий індекс BODE, вищі показники $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЄЛ$, $ОФВ_1/ОФВ_6$, вмісту С-реактивного білка в сироватці крові, істотніші порушення вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові, адипокінового профілю та функціонального стану ендотелію, ніж у хворих на ХОЗЛ без ожиріння.

Доповнено наукові дані щодо наявності системного запалення та дисбалансу адипокінів у хворих на ХОЗЛ, які були найістотнішими за супровідного ожиріння або дефіциту маси тіла. Цікавим є з'ясування наявності дефіциту цинку як при ХОЗЛ із ожирінням, так і без нього, а також залежності вмісту сурфактантного білка D у сироватці крові від індексу маси тіла при ХОЗЛ.

Доведено, що за супутнього ожиріння у хворих на ХОЗЛ збільшується жирова і м'язова маса у порівнянні з пацієнтами з нормальним індексом маси тіла та дефіцитом маси тіла, вірогідно вищими є більшість показників функції зовнішнього дихання, окрім резервного об'єму видиху та толерантності до фізичних навантажень. При ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням спостерігаються також найбільш виражені ендотеліальна дисфункція, гіперкоагуляція крові та порушення морфо-функціональних властивостей еритроцитів.

Вперше оцінені результати лікування загострення ХОЗЛ за запропонованою модифікованою методикою небулайзерної терапії з індивідуальним режимом інгаляції. Вивчалася ефективність комбінованої терапії β_2 -агоністами пролонгованої дії та інгаляційними глюкокортикостероїдами з урахуванням поліморфних варіантів генів ADRB2 (A46G і C79G), NR3C1 (C646G), MDR1 (C3435T). Це стало підставою для висновку про негативну відповідь на лікування за наявності GG-генотипу за геном ADRB2 (C79G).

Важливими є встановлені факти позитивного впливу цинку сульфату на перебіг ХОЗЛ із супровідним ожирінням, телмісартану - на перебіг ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням, артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, амлодипіну з аторвастатином - у хворих на ХОЗЛ за наявності ожиріння, артеріальної гіпертензії та дисліпідемії.

Використання індексу BODE, його модифікації з урахуванням даних біоімпедансного аналізу та САТ-тесту дало змогу дисертанту оцінити ефективність легеневої реабілітації при ХОЗЛ за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння і довести необхідність комплексного застосування впродовж шестимісячного терміну навчання хворих, програм фізичної реабілітації, дихальної гімнастики та лікувального харчування за даної патології.

5. Повнота викладу наукових положень в опублікованих автором працях. Основні наукові положення, їх новизна, висновки та рекомендації знайшли своє відображення в 49 наукових працях (21 стаття в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 5 статей – у наукових періодичних виданнях інших держав, 2 статті – в інших виданнях; 11 тез доповідей у матеріалах вітчизняних наукових конференцій, 5 тез доповідей у матеріалах закордонних наукових конференцій, 1 методичні рекомендації, 4 державні патенти України на корисну модель).

6. Практичне значення роботи і впровадження результатів досліджень.

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

Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб оцінки функції зовнішнього дихання для встановлення емфізематозного типу бронхіальної обструкції, а також новий метод комплексного лікування загострення ХОЗЛ за допомогою модифікованої методики небулайзерної терапії з індивідуальним режимом інгаляції як елементом дихальної гімнастики.

Запропоновано спосіб лікування ХОЗЛ із ожирінням шляхом додаткового призначення на тлі базисної терапії телмісартану (за наявності супутніх АГ, ЦД типу 2 або порушення толерантності до глюкози) або комбінації амлодипіну з аторвастатином (за наявності супутньої АГ та дисліпідемії). Описана методика легеневої реабілітації хворих на ХОЗЛ за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння, та доведена її ефективність за допомогою розробленого модифікованого індексу BODE з обчисленням показників біоімпедансного аналізу, спірометрії, шкали задишки mMRC та тесту із 6-хвилинною ходьбою.

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

7. Оцінка структури дисертації. Основний текст дисертації викладений на 264 сторінках комп'ютерного друку. Дисертація складається з 10 розділів, а саме: «Вступ», «Огляд літератури», «Матеріал і методи дослідження», 7 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 шифру 14.01.02 – «внутрішні хвороби».

У розділі «Огляд літератури» глибоко і детально висвітлені сучасні уявлення про роль різноманітних чинників у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень та поєданого з ним ожиріння, існуючі та перспективні підходи до діагностики та лікування зазначеної поєданої 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 «Показники функції зовнішнього дихання, біоімпедансометрії, толерантність до фізичного навантаження та індекс BODE при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні із ожирінням» висвітлений один із основних етапів дослідження, який полягав в оцінці показників спірометрії, біоімпедансометрії, толерантності до фізичного навантаження в обстежених дисертантом осіб. Зокрема, показана залежність змін показників функції зовнішнього дихання від індексу маси тіла. Встановлено, що для хворих на ХОЗЛ із ожирінням характерними були не тільки зростання відсотка жирової маси, рівня вісцерального жиру, метаболічного віку пацієнта, але й висока м'язова маса як у цілому, так і посегментарно. Для оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ, визначення прогнозу захворювання запропоновано використовувати модифікований індекс BODE з урахуванням показників біоімпедансометрії.

У четвертому розділі проаналізовані частоти генотипів за поліморфними варіантами A46G (rs1042713) та C79G (rs1072714) гена ADRB2, поліморфним варіантом C646G (rs41423247) гена NR3C1, поліморфним варіантом C3435T гена MDR1 (rs1045642) при хронічному обструктивному захворюванні легень, у тому числі за супутнього ожиріння. При цьому показана достовірна різниця стосовно частоти генотипу GG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів із ХОЗЛ у порівнянні з групою практично здорових осіб, а також асоціацію розвитку ожиріння при ХОЗЛ із наявністю гетерозиготного генотипу CG за поліморфним варіантом C79G гена ADRB 2.

У розділах 5 та 6 наводяться результати дослідження оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеїназо-інгібіторної системи крові, цитокінового профілю, функціонального стану ендотелію, гемокоагуляції та фібринолізу, морфо-функціональних властивостей еритроцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєданому із ожирінням». Дисертантом з'ясовано, що ХОЗЛ на тлі ожиріння або дефіциту маси тіла супроводжується найістотнішими системним запаленням, оксидативним стресом, протеїназо-інгібіторним та адипокіновим дисбалансом. Водночас доведено, що перебіг ХОЗЛ у хворих із ожирінням характеризується найбільш вираженими ендотеліальною дисфункцією, гіперкоагуляцією крові та порушенням структурно-функціональних властивостей еритроцитів (у порівнянні з пацієнтами з нормальною, надмірною масою тіла та її дефіцитом).

У 7-му розділі продемонстровані результати дослідження показників біоімпедансометрії, функції зовнішнього дихання, індексу BODE, САТ-тесту, шкали задишки, тесту з 6-хвилинною ходьбою, вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові, адипокінового профілю, системного запалення та функціонального стану ендотелію при ХОЗЛ, поєданому із ожирінням, та без ожиріння залежно від алельних варіантів гена ADRB2 (C79G).

У 8-му розділі доводяться переваги застосування модифікованої методики небулайзерної терапії з індивідуальним режимом інгаляції при загостренні ХОЗЛ, призначення базисної терапії із урахуванням генетичних маркерів хворим на ХОЗЛ, у тому числі за його поєднання з ожирінням, а також додавання до комплексу лікування препарату цинку сульфату (за наявності його дефіциту), телмісартану (у пацієнтів із ХОЗЛ, поєданим з ожирінням, за наявності супровідних артеріальної гіпертензії 1-го (м'яка) та 2-го (помірна) ступеня із низьким і помірним ризиком, цукрового діабету типу 2 (або порушення толерантності до глюкози)) або комбінації амлодипіну з аторвастатином (у хворих на ХОЗЛ, поєдане з ожирінням, за наявності супровідної артеріальної гіпертензії 1-го (м'яка) та 2-го (помірна) ступеня із низьким і помірним ризиком на тлі дисліпідемії).

У 9-му розділі показано, що впровадження запропонованої методики легеневої реабілітації при хронічному обструктивному захворюванні легень незалежно від індексу маси тіла (яка наведена у додатку 1) є ефективним методом лікувального впливу, що підтверджується позитивною динамікою модифікованого індексу BODE та покращанням якості життя за САТ-тестом.

10-й 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. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату немає. Однак, у вступі серед методів дослідження зазначені фільтраційні методи, які необхідно було б детальніше описати в розділі «Матеріал і методи дослідження». Зважаючи на застосування у лікуванні обстежених хворих антигіпертензивних засобів, доцільним є визначення артеріального тиску в системі легеневої артерії. Крім того, 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. Відомо, що α_1 - антитрипсин та α_2 - макроглобулін є білками "гострої фази (підвищуються у фазі загострення). Чим Ви можете пояснити зниження рівня α_2 - макроглобуліну в обстежених Вами хворих?
2. Зважаючи на те, що у половини обстежених Вами хворих на ХОЗЛ із ожирінням виявлений цукровий діабет типу 2 або порушення толерантності до глюкози, яка Ваша думка щодо доцільності поділу

пацієнтів із зазначеною патологією не тільки у залежності від ступеня ожиріння, але й залежно від наявності цукрового діабету (порушення толерантності до глюкози)?

3. Чи проводили Ви антибактеріальну терапію хворих на ХОЗЛ під час інфекційного загострення?
4. Яка перевага застосування модифікованого способу небулайзерної терапії при загостренні ХОЗЛ в порівнянні із загальноприйнятою методикою?
5. Зважаючи на встановлену Вами асоціацію поліморфізму С79G гена ADRB2 з відповіддю на базисну терапію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, якою Ви бачите залежність між генетичними чинниками і функцією β_2 -адренорецепторів?
6. Які показники використовуються у визначенні метаболічного віку і які існують способи його розрахунку?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів №567 від 24 липня 2013 року

Дисертаційна робота Ступницької Ганни Ярославівни «Хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості поєднаного перебігу, оптимізація діагностики та лікування» є завершеною науково-дослідною роботою, що присвячена вирішенню актуальної та важливої проблеми – розробці заходів, спрямованих на оптимізацію діагностики та підвищення ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з ожирінням на підставі нових наукових даних про молекулярно-генетичні та 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 дисертація Ступницької Г.Я. "Хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості поєданого перебігу, оптимізація діагностики та лікування" відповідає вимогам п. 10 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 (зі змінами та доповненнями), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент –

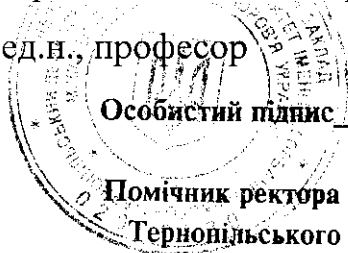
завідувач кафедри пропедевтики

внутрішньої медицини та фтизіатрії

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний

університет імені І.Я. Горбачевського»,

д.мед.н., професор



Особистий підпис

завіряю

Помічник ректора з кадрових питань
Тернопільського медуніверситету

С.М. Андрейчин