

Бх № 3 з ф біг 18.06.19

**ВІДГУК
ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

завідувача кафедри професійних хвороб та клінічної імунології
Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства
охорони здоров'я України» доктора медичних наук професора
Гашинової Катерини Юріївни на дисертаційну роботу Бєлан Оксани
Василівни «Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з
урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця»,
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія

Актуальність обраної теми дисертації

На сьогоднішній день бронхіальна астма залишається глобальною медичною та соціальною проблемою. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на астму страждає понад 200 мільйонів людей, а згідно з прогнозами експертів, к 2025 року цей показник збільшиться майже вдвічі. Незважаючи на успіхи сучасної медицини, кожного року від астми в усьому світі вмирає 383 000 осіб, проте більшість з цих смертей можливо було б попередити. В останні десятиріччя зростає питома вага хворих на бронхіальну астму, які мають супутню патологію. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є одним з найбільш поширеніх захворювань серцево-судинної системи у всіх економічно розвинених країнах. Поєднання астми з ІХС призводить до їх взаємного обтяження та погіршення прогнозу перебігу. У виникненні коморбідності важливу роль відіграють спільні фактори ризику (зокрема спадковість, куріння) та єдині механізми патогенезу.

Відповідно до сучасних уявлень, патофізіологічною основою бронхіальної астми є постійне хронічне запалення, що опосередковане різними клітинами і медіаторами та часто стає системним. У сучасній літературі також існують дані про роль порушення регуляції функціонування ендотелію в патогенезі астми. У наукових дослідженнях отримані переконливі дані про формування ендотеліальної дисфункції навіть при легкому перебігу бронхіальної астми. В той же час, відомо, що ендотеліальна дисфункція відіграє ключову роль у розвитку ІХС.

Однак, генетичні особливості регуляції запалення та ендотеліальної дисфункції можуть відрізнятися у популяції хворих без коморбідних станів в порівнянні з особами, які мають астму у поєднанні з IХС. Доведено, що ядерні рецептори, що активують проліферацію пероксисом γ (PPAR γ 2), відіграють важливу роль в підтриманні гомеостазу як регулятор метаболізму, запалення та атерогенезу. Є дані, що у хворих на астму PPAR γ збільшує вивільнення простогландину E₂, одного з ендогенних бронхопротекторних факторів. В експериментальних дослідженнях показано, що активатори PPAR γ (піоглітазон) пригнічують зростання, проліферацію та міграцію гладком'язових клітин судин, і можуть проявляти протизапальну та потенційно антиатерогенну дію при IХС. З іншого боку, в експериментальній моделі астми у мишів виявлений протизапальний ефект піоглітазону за рахунок інгібування запалення, зниження інфільтрації еозинофілів в легені і продукції прозапальних цитокінів IL-4, IL-5 і IL-17 без участі IgE-залежних механізмів. В той же час залишається недостатньо вивченим вплив піоглітазону на механізми запалення та ендотеліальну дисфункцію у хворих на астму на тлі IХС.

Особливий інтерес представляють фармакогенетичні дослідження, що спрямовані на ідентифікацію поліморфізму ділянки Pro12Ala гена PPAR γ , роль якого в розвитку або стійкості до бронхіальної астми на тлі IХС досі залишається дискусійним, що є передумовою пошуку нових можливостей для оптимізації лікування даної патології – від емпіричного підходу до призначення протизапальних та ендотеліопротективних засобів з обґрунтованим персоніфікованим вибором для кожного окремого пацієнта.

Саме вирішенню цих актуальних питань присвячена дисертаційна робота Бєлан О. В., мета якої удосконалити комплексну терапію хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням ендотеліальної дисфункції шляхом застосування агоніста receptorів, що активують проліферацію пероксисом γ_2 .

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота є фрагментом трьох планових науково-дослідних робіт Української медичної стоматологічної академії: «Вивчення генетичних особливостей розвитку алергічного запалення та формування органів-мішеней» (№ державної реєстрації 0110U003032), «Комплексне дослідження генетично обумовлених особливостей NF-кВ опосередкованої сигнальної трансдукції, що визначає розвиток хронічного системного запалення, у хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет 2 типу» (№ державної реєстрації 0111U001774), «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням» (№ державної реєстрації 0114U000784).

Новизна дослідження та теоретичне значення результатів досліджень

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів полягає в тому, що при бронхіальній астмі в поєднанні з ІХС уперше встановлено наявність порушення функціонального стану ендотелію за показниками ендотелій-залежної вазодилатації ($\Delta\%$ діаметр плечової артерії (ПА) ($3,4 \pm 0,2$) см, у 14 % хворих виявлений парадоксальний і у 86 % – негативний тип реакції кровотоку) та виразного системного запалення з підвищеним рівнем високочутливого С-реактивного білку (вч-СРБ).

В ході виконання дисертаційного дослідження автором отримані нові дані, що поліморфізм ділянки Pro12Ala гена PPAR γ 2 є важливим немодифікованим фактором патогенезу бронхіальної астми на тлі ІХС та має здатність впливати на фармакодинаміку піоглітазону.

Дисеранткою вперше досліджено розподіл поліморфізму гена PPAR γ 2 серед хворих на бронхіальну астму у поєднанні з ІХС, які мешкають в Полтавській області. Виявлено, що перебіг астми на тлі ІХС обтяжується в осіб з генотипом Pro/Ala та Ala/Ala гена PPAR γ 2.

У дисертації отримані нові наукові дані про те, що включення піоглітазону в комплексну терапію хворих на бронхіальну астму на тлі ІХС

сприяє покращенню контролю захворювання (зменшення частоти нападів астми та частоти надмірного (6 і більше разів в тиждень) прийому сальбутамолу (8 % проти 44 %)), покращенню функції зовнішнього дихання (за рахунок підвищення в 1,3 рази об'єму форсованого видиху за 1 секунду); функціональної активності ендотелію (зокрема підвищення індексу реактивності (IP) та Δ% діаметр ПА); сприяє зниженню рівня системного запалення та поліпшенню якості життя пацієнтів.

У роботі вперше встановлено фармакогенетичний профіль терапевтичної ефективності агоніста PPAR γ піоглітазона у хворих на бронхіальну астму на тлі IХС, який визначається тим, що тривалий прийом піоглітазону у складі комплексної терапії у осіб з генотипом Pro/Pro гена PPAR- γ 2 сприяє достовірному покращенню показників функції легень (ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЄЛ), зниженню загального холестерину, тригліциридів. Отже встановлено, що персоніфіковане призначення піоглітазону у складі комплексної терапії у осіб з генотипами Pro/Pro, Pro/Ala та Ala/Ala сприяє прояву ендотеліопротективного та протизапального ефекту у хворих з бронхіальною астмою на тлі IХС.

Автором підтверджено, що для оцінки перебігу бронхіальної астми на тлі IХС та оцінки якості життя таких хворих ефективним є використання Європейського опитувальника EQ-5D і спеціального респіраторного опитувальника госпіталю святого Георгія.

Практична цінність результатів дослідження

Практичне значення отриманих дисеранткою результатів дослідження полягає у встановленні факту, що для бронхіальної астми у поєднанні з IХС притаманний переважно персистуючий перебіг, із неповним контролем або його відсутністю над симптомами захворювання, вираженим системним запаленням та порушенням функціонального стану ендотелію, що, імовірно, потребує додаткового лікування.

На підставі отриманих у дисертаційному дослідження даних, автор запропонувала у хворих на бронхіальну астму із супутньою IХС у комплекс

діагностичних заходів додати оцінювання функціонального стану ендотелію судин ультразвуковим методом та визначення рівню системного запалення за показником вч-СРБ.

Автором доведена доцільність використання Європейський опитувальника EQ-5D та опитувальнику госпіталю Святого Георгія у хворих на бронхіальну астму у поєднанні з IXC з метою покращення точності оцінки контролю перебігу захворювання та якості життя хворих.

Дисертанткою обґрунтована доцільність включення піоглітазону в комплексну терапію хворих на бронхіальну астму на тлі IXC з метою зменшення клінічних симптомів, забезпечення протизапального та ендотеліопротективного ефекту, поліпшення контролю астми, покращення якості життя пацієнтів.

В роботі здобувачкою доведено, що у хворих на бронхіальну астму із коморбідною IXC наявність визначеного поліморфізму ділянки Pro12Ala гена PPAR γ ₂ необхідно враховувати для прогнозування перебігу захворювання та ефективності лікування піоглітазоном.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в роботу терапевтичних відділень 1-ої міської клінічної лікарні м. Полтави, 5-ї міської клінічної лікарні м. Полтави, Комунального закладу «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 3» м. Полтави, Івано-Франківського обласного фтизіопульмологічного центру, та в навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії (УМСА), кафедрі внутрішньої медицини № 2 з професійними хворобами УМСА, кафедрі сімейної медицини і терапії УМСА, кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики–сімейної медицини УМСА, кафедрі фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедрі внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького, кафедрі внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедрі внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедрі клінічної імунології, алергології та ендокринології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», кафедрі фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету, кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Харківського національного медичного університету, кафедрі внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету, кафедрі професійних хвороб та клінічної імунології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», кафедрі внутрішньої медицини 1 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України». Отже результати дисертаційного дослідження впроваджені у практичну охорону здоров'я та учебний процес достатньо.

Зміст та побудова дисертації

Дисертація Бєлан Оксани Василівни є завершеною науковою роботою обсягом 227 сторінок друкованого тексту, що ілюстрована 43 таблицями та 6 рисунками, викладена українською мовою, має класичну схему побудови. Складається зі анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 269 найменувань (23 – вітчизняних, 246 – іноземних) та двох додатків.

У *вступі* обґрунтована актуальність теми та необхідність проведення даного дослідження, чітко сформульовані мета та конкретні завдання, визначені об'єкт та предмет дослідження, відображені наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведені дані про їх

впровадження і апробацію, відображеній особистий внесок здобувача при виконанні роботи.

В *огляді літератури* автор висвітлив сучасні уялення про бронхіальну астму та IХС, погляд на патогенетичні особливості спільногого перебігу цих захворювань. Детально описано роль рецепторів, що активують проліферацію пероксисом в регуляції бронхіального та ендотеліального запалення, а також наведено основні механізми дії тіазолідиндіонів. Огляд літератури чітко обґрунтує доцільність обраного напрямку досліджень.

У розділі *матеріали і методи дослідження* приведено дані стосовно формування груп обстежених хворих, наведено дизайн дослідження, зокрема критерії включення та виключення пацієнтів з дослідження; параметри оцінки результатів лікування. Варто відзначити, що в даному розділі ретельно описані методики клінічного, інструментального, лабораторного обстеження хворих, що є сучасними та адекватними меті і завданням дисертаційної роботи; методи статистичної обробки достатні для оцінки та аналізу отриманих результатів.

У *третьому розділі* дисертантою приведена клінічна характеристика сформованих груп пацієнтів, детально проаналізовано особливості перебігу астми у поєднанні з IХС, оцінені показники системного запалення та функціонального стану ендотелію у хворих на бронхіальну астму на тлі IХС, які отримують терапію відповідно чинних на момент дослідження протоколів ведення хворих (стандартна терапія). Вивчено розповсюдженість поліморфізму ділянки Pro12Ala гена PPAR γ 2 серед обстежених хворих та взаємозв'язки між клініко-лабораторними показниками і поліморфізмом Pro12Ala гена PPAR- γ 2 у хворих з астмою на тлі IХС.

В матеріалах *четвертого розділу* дисертантою наведена динаміка впродовж 3-х та 6-ти місяців показників функції зовнішнього дихання, функціонального стану ендотелію, якості життя, маркерів запалення (вч-СРБ, молекул адгезії ICAM, VCAM), толерантності до фізичного навантаження у

групах хворих під впливом стандартної терапії та комплексної терапії з включенням до її складу піоглітазону.

У *пятому розділі* здобувачкою з урахуванням результатів власних досліджень висвітлено вплив піоглітазону на клінічний перебіг, стан маркерів запалення, виразність ендотеліальної дисфункції у хворих на бронхіальну астму у поєднанні з ІХС залежно від поліморфізму ділянки Pro12Ala гена PPAR γ 2.

У *6-му розділі* наведений аналіз та узагальнення результатів проведених досліджень. Автор послідовно подає інтерпретацію та змістовний аналіз отриманих даних, зіставляючи власні результати з інформацією з сучасних літературних джерел. Дисертантка чітко висвітлює сучасний рівень проведених досліджень, їх наукову новизну та практичну цінність.

Висновки дисертації та практичні рекомендації відповідають поставленим завданням в роботі, логічно витікають з проаналізованого фактичного матеріалу, грамотно сформульовані і мають безперечну наукову та практичну цінність.

Ступінь обґрутованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Бєлан О. В. виконана на сучасному науково-методичному рівні і ґрунтуються на достатньому клінічному матеріалі. Дизайн дослідження та достатня кількість спостережень дозволяють проводити статистичну обробку даних та отримати достовірні результати. Методи досліджень, що застосовані в роботі, є інформативними і адекватними щодо поставленої мети та завдань. Верифікація діагнозів та призначення лікування здійснено згідно сучасних рекомендацій та уніфікованих клінічних протоколів. Проведений статистичний аналіз відповідає первинній документації, що забезпечує достовірність результатів. Цифровий матеріал повністю базується на фактичних даних. Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації науково обґрутовані, є логічним підсумком отриманих результатів.

Первинна документація оформлена згідно з існуючими вимогами і повністю підтверджує отримані автором результати роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з яких 6 статей (в тому числі 2 – у провідному фаховому виданні, що за датою публікації було внесено до Переліку наукових фахових видань, затверджених МОН України, 4 – у провідних фахових закордонних виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus); 2 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів, які повністю відповідають змісту проведених досліджень. Матеріали дисертаційної роботи повністю викладені в опублікованих роботах.

Основні положення роботи були висвітлені на науково-практичній конференції присвяченій 100-річчю Ю. О. Ахундова (м. Баку, 2016 р.), щорічному науковому засіданні Американської академії алергії, астми та імунології (м. Сан-Франциско, 2016 р.).

Автореферат дисертації в повному об'ємі і ґрунтовно відбиває зміст і основні положення дисертації, відповідає вимогам МОН України щодо кандидатських дисертацій.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Бєлан О. В., слід відмітити деякі недоліки, а саме:

для більшої наочності варто було б дизайн та етапи дослідження подати у вигляді схеми (малюнку);

у дослідження доцільно було би включити групу хворих на бронхіальну астму без IХС;

у дисертаційній роботі та авторефераті зустрічаються поодинокі стилістичні та друкарські помилки.

Загалом дані зауваження несуттєві і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли декілька запитань, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Чому при лікуванні хворих на бронхіальну астму у поєднанні з IXС була обрана доза піоглітазону саме 15 мг на добу та тривалість терапії – шість місяців?
2. Чим можна пояснити, що піоглітазон різним чином впливає на перебіг бронхіальної астми у хворих залежно від поліморфізму ділянки Pro12Ala гена PPAR γ 2?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність пульмонологів та терапевтів з метою підвищення якості обстеження хворих з бронхіальну астму на тлі IXС та більш точного прогнозування перебігу захворювання. Матеріали дисертації можуть бути використані в навчальному процесі для студентів та лікарів-інтернів у циклі «пульмонологія», а також у післядипломній підготовці пульмонологів та терапевтів.

Відповідність дисертації вимогам МОН України

Дисертація Бєлан Оксани Василівни «Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Кайдашева І. П., є завершеною науково-дослідною роботою, у якій отримані нові науково обґрунтовані результати і вирішene конкретне важливe завдання сучасної пульмонології – удосконалення комплексної терапії хворих на бронхіальну астму на тлі ішемічної хвороби серця з урахуванням ендотеліальної дисфункції шляхом застосування агоніста receptorів, що активують проліферацію пероксисом γ_2 .

Результати дисертації мають суттєве науково-практичне значення. Кількість публікацій за матеріалами роботи відповідає сучасним вимогам.

Результати дослідження широко опубліковані в наукових виданнях і апробовані.

Дисертація відповідає спеціальності 14.01.27 – пульмонологія і профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01.

За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням одержаних результатів, обґрунтованістю, об'ємом і методичним рівнем виконаних досліджень, дисертаційна робота Бєлан Оксани Василівни відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо кандидатських дисертацій, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів від 24.07.2013 року №567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри професійних хвороб
та клінічної імунології Державного закладу
«Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
доктор медичних наук професор

К. Ю. Гашинова

