

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертацию Пивоваровой Оксаны Анатольевны на тему «Клинико-патогенетические аспекты формирования респираторных нарушений при сахарном диабете и пути их метаболической коррекции», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертационное исследование, выполненное Пивоваровой О.А., связано с крайне важной проблемой современной медицины – углублением знаний в области патогенеза сахарного диабета (СД). Известно, что данное заболевание является глобальной проблемой в современной эндокринологии. Оно широко распространено во всем мире, имеет прогрессирующий характер течения, высокий уровень инвалидизации и смертности пациентов. СД представляет собой одно из самых затратных заболеваний, не только в связи с дорогостоящим лечением, а с тем, что большому количеству больных грозит раннее получение инвалидности, высокий риск развития тяжелых осложнений (потеря зрения, ампутация нижних конечностей, развитие почечной недостаточности и др.) и утяжеление течения сопутствующих заболеваний. Длительное лечение осложнений СД требует привлечения значительных финансовых и материальных ресурсов. Общемировые экономические затраты на сахарный диабет в 2013 году составили более 548 миллиардов долларов – более 11% общих расходов на здравоохранение (для взрослого населения). К 2035 году эта цифра вырастет до 627 миллиардов, а при наличии осложнений, приводит к трехкратному увеличению медицинских затрат.

Несмотря на появление новых современных препаратов для лечения диабета, сохраняются больные с осложнениями и быстро прогрессирующим

течением заболевания, у которых проводимая терапия недостаточно эффективна. Поэтому, очень важно продолжить поиск причин развития осложнений, тем самым продолжая изучать патогенез самого заболевания.

В качестве одного из значимых факторов пульмональной патологии при СД, в данное время рассматривается трансформация бронхиального дерева и легочной ткани на фоне прогрессирующей гипергликемии, сопровождаемой вентиляционными нарушениями.

В связи с этим, получение новых фундаментальных данных о механизмах повреждения дыхательной системы при нарушении углеводного обмена на основании выполненного исследования, с целью выявления характера модификации мукоцилиарного и аэрогематического барьера, клинико-патогенетических особенностей, а также оценки вклада в трансформацию энергетического дисбаланса, является актуальной научной задачей.

Решение данной актуальной проблемы посвящена анализируемая диссертационная работа Пивоваровой О.А.

### **Связь темы выполненной работы с планами соответствующих отраслей науки**

В настоящее время роль гипергликемии в развитии и прогрессировании патологических изменений дыхательной системы остаётся открытой.

Проведенные и опубликованные клинико-морфологические исследования недостаточно демонстрируют связь специфических поражений бронхолегочной системы с развитием основного заболевания – СД. Например, в исследованиях Engstrom G.M. и соавт. допускается мнение, что нарушения в респираторном отделе легких уже имеются на момент клинической манифестации диабета, а по мнению Lazarus R. и соавт. – предшествуют возникновению гипергликемии.

В ряде зарубежных исследований охарактеризованы различия качественного и количественного состава бронхоальвеолярного секрета у диабетических пациентов в зависимости от тяжести течения заболевания. По литературным данным выявлены отличия состава мокроты здоровых лиц и больных диабетом. Полученные результаты были обусловлены присутствием в бронхиальном секрете золотистого стафилококка, а в работах Leinonen M. и соавт. определены атипичные микроорганизмы – *Chlamydophila*, ведущие к катаральному или слизисто-гнойному воспалению в трахеобронхиальном дереве и соответствующим изменениям мокроты. В связи с этим, следующим этапом изучения состава секрета является его углублённая характеристика включая детальное рассмотрение форменных элементов и зависимость их состояния от уровня гипергликемии, а также оценка информативности цитологических показателей при СД на основании сопоставления цитологических и морфологических данных.

В то же время, несмотря на существенные успехи в изучении патогенетических механизмов развития бронхиальной патологии, остается по-прежнему неоднозначной роль как функциональных особенностей мукоцилиарного клиренса у больных СД, так и механизмов повреждения мукоцилиарного барьера при гипергликемии, которые описываются частично.

Развитие легочной патологии у больных СД связывают с поражением сосудистого русла легких, которое захватывает как систему микроциркуляции (диабетическая микроангиопатия), так и артерии среднего и крупного калибра (диабетическая макроангиопатия). В то же время, вопросы, посвященные морфологической оценке состояния аэрогематического барьера при диабете, в современной литературе освещены недостаточно полно.

Рассматривая энергообеспечение метаболических процессов, некоторые авторы считают, что одной из главных причин для развития патологических состояний является нарушение синтеза АТФ в митохондриях. Впрочем, ни в одном из представленных исследований не изучалось структурно-функциональное состояние митохондрий дыхательной системы при СД.

Таким образом, тема выполненной работы полностью совпадает с планами научно-исследовательских работ в современной медицине.

### **Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В связи с высокой актуальностью в настоящее время проблема изучения патогенетических изменений дыхательной системы при СД и пути их коррекции привлекает терапевтов, эндокринологов, пульмонологов. Повышение интереса к данной теме демонстрирует значительное увеличение количества опубликованных исследований, представляющих результаты клинических, лабораторных, инструментальных исследований.

Новым в представленной работе является исследование распространенности респираторных симптомов у пациентов с нарушениями углеводного обмена с использованием самооценки для верификации заболеваний респираторной системы у данной категории больных.

Впервые проведен углублённый анализ эндопульмональной цитограммы и показана количественная характеристика, функциональная активность клеток бронхиального эпителия, альвеолярных макрофагов, нейтрофилов при СД.

Ценным и, несомненно, новым в данной диссертационной работе является тот факт, что автор не только предоставил качественную и стереометрическую характеристику мукоцилиарного и аэрогематического

барьеров с применением современных методов исследования, но и установил информативные маркеры энергообменных нарушений.

Основываясь на полученных данных, автор доказал патогенетическую обоснованность и результативность применения рибоксина, тиамин, липоевой кислоты, карнитина, витамина Е, аскорбиновой кислоты, триметазида для предупреждения энергозависимых патологических изменений со стороны дыхательной системы у пациентов с сахарным диабетом.

Таким образом, выполненная диссертационная работа характеризуется несомненной новизной как самого исследования, так и полученных выводов и рекомендаций.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

В результате проведения научных исследований Пивоваровой О.А. получены новые фундаментальные данные, углубляющие представления о патогенезе СД. Эти теоретические данные могут стать отправной точкой для изменения алгоритмов ведения и лечения пациентов с СД для практического врача.

Результаты проведенного анализа позволяют сфокусировать внимание медицинского сообщества на проблеме трансформации воздухоносных путей и легочной ткани у пациентов с СД 1 и 2 типов, поскольку бронхолегочные преобразования являются фактором, усугубляющим течение основного заболевания, приводящим в декомпенсации и прогрессированию осложнений.

Получены важные практические результаты по идентификации характера изменений мукоцилиарного и аэрогематического барьера. Эти данные открывают новые возможности индивидуального подхода к выбору тактики ведения пациентов, выявлению и профилактике осложнений со

стороны дыхательной системы, отягощающих течение основного заболевания.

В диссертационном исследовании представлены данные о наличии респираторных симптомов, позволяющих определить категорию пациентов, нуждающихся в углублённом обследовании бронхолегочной системы. Эти данные могут быть использованы в качестве дополнительного обоснования целесообразности обследования и профилактики дополнительных осложнений при СД.

Полученные в ходе диссертационного исследования данные, демонстрирующие нарушение клеточной биоэнергетики на раннем этапе, могут быть использованы в качестве обоснования целесообразности назначения лечебно-профилактической терапии при любой стадии СД.

Автором получены важные патоморфологические и ультраструктурные данные по идентификации причины реорганизации компонентов дыхательной системы, связанных с функциональными особенностями бронхиального дерева и легочной ткани, что дает возможность с позиции лечащего врача объяснить механизмы формирования осложнений респираторного тракта и акцентировать внимание врача на персонализированном фармакотерапевтическом подходе.

Таким образом, полученные в ходе проведения диссертационного исследования результаты имеют высокую значимость для науки и практики.

### **Достоверность полученных результатов**

Согласно поставленным задачам, выбраны методологически оправданные и высокоинформативные методы исследования, которые выполнялись на базе современных лабораторий и клинических центров, что подтверждает достоверность приведенных в диссертационной работе данных.

Учитывая использование высокотехнологичных методов обследования, диссертационная работа Пивоваровой О.А. выполнена на достаточном для анализа клиническом материале и соответствует международным стандартам.

Клинический этап выполнен по единому протоколу. В ходе клинического этапа исследования дана полная анамнестическая и клиническо-функциональная характеристика изучаемых групп больных СД, выполнена сравнительная оценка основных функциональных показателей и показателей, полученных с применением высокоэффективных методов обследования больных, выполнен сбор биологического материала из респираторного тракта, согласно разработанных методик.

Экспериментальная часть диссертационной работы выполнена согласно положений «Общих этических принципов экспериментов на животных» и международных требований в соответствии с «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях». Обработку материала проводили на свето-оптическом микроскопе Olympus (Japan) VX-41 с использованием программного обеспечения для анализа видеоизображения – QuickPhoto Micro 2.3 (Германия), изучение препаратов для ультрамикроскопического анализа препаратов осуществляли с помощью электронного микроскопа ПЕМ-125К, что подтверждает правильность и достоверность представленных в работе данных.

В работе использованы современные и методологически грамотные методы статистического анализа полученных данных, соответствующие требованиям доказательной медицины.

В работе цитируется и анализируется современная литература, в том числе зарубежных исследователей, что свидетельствует о хорошем знании диссертантом изучаемой проблемы.

Выводы соответствуют поставленным задачам, следуют из результатов собственных исследований, обоснованы, подвергнуты анализу и обсуждению, их достоверность не вызывает сомнений.

### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа Пивоваровой О.А. представлена одним томом (394 страницы), написана в традиционном стиле и содержит все необходимые разделы – введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы собственных наблюдений, заключение, список литературы (647 источников). Объём диссертации и ее оформление отвечают современным требованиям. Работа написана доступным, грамотным научным языком. Текст рецензируемой работы иллюстрирован 110 рисунками и 54 таблицами.

Цель исследования поставлена ясно, задачи сформулированы четко и достаточны для достижения цели.

В обзоре литературы представлена исчерпывающая информация об изучении выявляемости трахеобронхиального и легочного поражения на различных этапах заболевания. Приведен достаточный объём данных по изменению цитологического состава бронхиального содержимого, клинико-функциональным особенностям мукоцилиарной недостаточности. В главе представлены и проанализированы результаты опубликованных за последние годы исследований, посвящённых роли митохондриальной дисфункции в развитии и прогрессировании заболеваний.

В следующих главах представлен протокол исследования, подробно описаны методы обследования, четко стратифицированы по разработанным параметрам группы пациентов, представлена их анамнестическая и клинико-функциональная характеристики. Главы содержат методологически грамотное описание комплекса современных методов исследования для гистологического и ультростереометрического исследования.

Результаты собственных исследований представлены последовательно, изложены понятным научным языком, хорошо иллюстрированы. Результаты собственных исследований содержат полную характеристику сравнительного анализа бронхопульмональных преобразований при СД с оценкой вклада гипергликемии.

Обсуждение результатов данной работы проведено корректно и последовательно. Представлен анализ данных, полученных в работе, проведено сопоставление их с данными опубликованных отечественных и зарубежных исследований. Концепция исследования, представленная в диссертационной работе, является четким и логичным завершением проведенного исследования.

Полученные результаты соответствуют цели и задачам исследования, основные положения представленной Пивоваровой О.А. диссертационной работы полностью основываются на полученных данных.

Материалы диссертации апробированы в рамках всероссийских и зарубежных научно-практических конференциях.

По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ, из них в изданиях, рекомендованных ВАК Украины – 18, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации – 3, рекомендованных ВАК Белоруссии – 1, рекомендованных ВАК ЛНР – 2, в материалах съездов, конференций, тезисов докладов – 12. Результаты исследования отражены в учебно-методическом пособии «Диагностическая программа для раннего выявления метаболического поражения респираторной системы у больных сахарным диабетом».

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационной работе, его содержание полностью соответствует диссертации. Замечаний по диссертационной работе нет.

В качестве дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Был ли у обследованных Вами больных установлен метаболический синдром и проводилось ли у них определение мочевой кислоты, поскольку применение рибоксина как внутривенно, так и перорально у такой категории больных является не только нежелательным, но и противопоказанным.
2. В настоящее время выделяют множество факторов, влияющих на преобразования воздухоносных путей и легочной ткани при сахарном диабете и механизмов патологических изменений. Как внедрить, полученные Вами научные данные в реальную клиническую практику?
3. Какую персонифицированную терапию Вы бы рекомендовали пациентам с учетом полученных результатов исследования?
4. На основании проведенных патогистологических и ультрамикроскопических исследований, выделите особенности тканевых преобразований воздухоносных путей и легочной ткани в условиях гипергликемии.

В качестве дискуссии:

В диссертационной работе раскрыты механизмы формирования патологии дыхательной системы при сахарном диабете. При этом для оценки функционального состояния трахеобронхиального дерева и легочной ткани Вы использовали цитологические, инструментальные (бронхоскопия, ультразвуковой ингалятор) методы. Вместе с тем для верификации вентиляционных нарушений (рестриктивных, обструктивных, смешанных) целесообразно было бы проведение спирометрии, бодиплетизмографии, что позволило бы выявить такие нарушения еще на ранних стадиях развития, проследить их в динамике и,

возможно, установить корреляционные связи с морфологическими (гистологическими) изменениями.

Все возникшие вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую высокую оценку рассматриваемой диссертации.

### **Рекомендации по использованию материалов диссертационной работы в учебных целях**

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для включения в учебные программы подготовки врачей-терапевтов, эндокринологов, пульмонологов, врачей общей практики. Полученные данные открывают перспективу персонализированного подхода к определению прогноза осложнений при СД и выбору фармакотерапевтических подходов.

Данные результаты могут стать основой разработки дополнительных методических рекомендаций по оптимизации мероприятий мониторинга пациентов с нарушениями углеводного обмена.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Пивоваровой Оксаны Анатольевны на тему «Клинико-патогенетические аспекты формирования респираторных нарушений при сахарном диабете и пути их метаболической коррекции» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема – установлена патогенетическая обоснованность энерготропной терапии для предупреждения осложнений со стороны дыхательной системы у пациентов с сахарным диабетом на основании клинических, лабораторных и экспериментальных данных, что имеет важное значение для современной эндокринологии, пульмонологии и фундаментальной медицины. Работа полностью соответствует всем требованиям п. 2.1 «Положения о

