

РЕЦЕНЗІЯ

завідувачки кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора Пашковської Наталії Вікторівни на дисертацію аспіранта кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Гуйванюк Ольги Андріївни, на тему «Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: особливості поєданого перебігу та лікування», представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.068 Буковинського державного медичного університету МОЗ України, що утворена згідно з наказом ректора закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету № 64/Д від 14.08.2023 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 14 від 21 червня 2023 р. з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Бронхіальна астма (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є поширеними захворюваннями, основним клінічним проявом яких є бронхообструктивний синдром. Накопичені наукові дані щодо можливості поєданого перебігу цих двох патологій у одного пацієнта стали передумовою виникнення нового терміну - астма-ХОЗЛ перехресний синдром, а пізніше – астма-ХОЗЛ поєднання (АХП). Доступні на даний час результати досліджень, щодо особливостей поєданого перебігу БА та ХОЗЛ є суперечливими. Активно ведеться пошук індивідуально найкращих варіантів терапії при різних фенотипах даної сполученої патології.

Одним з важливих та поширених факторів виникнення та прогресування дисфункції респіраторної системи є ожиріння, що зумовлено його впливом на легеневу механіку, розвиток системного запалення, підвищення рівня прозапальних адипокінів, хемокінів та гострофазових білків, та, як наслідок, підтриманням запальних процесів при багатьох хронічних станах. Надходять

дані щодо наявності спільних генетичних детермінант у розвитку бронхолегеневих захворювань та ожиріння. Зокрема це стосується поліморфного варіанта *C646G* гена глюкокортикоїдного рецептора *NR3C1*, асоційованого із розвитком як БА, так і ожиріння, а також із резистентністю до глюкокортикоїдів, які рекомендовані до застосування у першій лінії лікування хворих на АХП. Отже, зазначена тема дисертаційного дослідження є актуальною і своєчасною.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом комплексної науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету "Медикаментозна корекція метаболічних та імунологічних порушень, інтенсивності системного запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з поєднаним перебігом серцево-судинних та бронхообструктивних захворювань, ураженням опорно-рухового апарату та хронічними дерматозами". (номер держреєстрації 0120U101550). Автор – виконавець фрагмента НДР.

Обґрунтованість та достовірність положень, висновків і рекомендацій

Дисертаційна робота О.А. Гуйванюк є завершеною науковою працею, що присвячена підвищенню ефективності лікування хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням на підставі аналізу результатів клініко-інструментальних та лабораторних досліджень. Для реалізації мети дослідження обстежено 140 хворих, з них – 17 хворих на астма-ХОЗЛ перехрест без ожиріння, 23 хворих на АХП з ожирінням, 32 хворих на ХОЗЛ без ожиріння, 28 хворих на ХОЗЛ з ожирінням, 19 –пацієнтів, хворих на БА без ожиріння та 21 хворий на БА з ожирінням. Для порівняння обстежували 30 осіб з ожирінням та 25 практично здорових добровольців. Методологія дослідження відповідає поставленим завданням та не суперечить нормам біоетики. Об'єм клінічного матеріалу є достатнім для обґрунтування та аргументації отриманих результатів, достовірність яких не викликає сумнівів. Висновки та практичні рекомендації базуються на даних отриманих в ході виконання дослідження, є достатньо

аргументованими та логічно пов'язаними з сутністю роботи. Автором реалізовані мета і 5 завдань дослідження, та надано рекомендації щодо удосконалення діагностики та оптимізації лікування хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням. Використаний математичний аналіз об'єктивізує висновки дослідження в умовах порівняння власних кількісних даних за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні та дисперсійного аналізу з застосуванням критерію Краскела-Уолліса. Кількісні зміни у динаміці лікування оцінювались за допомогою непараметричного парного T-критерію Вілкоксона, а кореляційний аналіз виконували з оцінкою коефіцієнту кореляції рангів Спірмена. Якісні дані порівнювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона з поправкою Йетса.

Новизна основних наукових положень та одержаних результатів дослідження

Наукова новизна полягає у тому, що у результаті проведених досліджень вдалось встановити, що поєднаний перебіг АХП та ожиріння характеризується вираженими скаргами на задишку, продуктивний кашель, загальну слабкість, підвищення температури тіла, порушення сну безсоння, та зниженням якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. Також виявлено, що при поєднанні АХП та ожиріння спостерігаються більш виражене порушення показників функції зовнішнього дихання, зростання відсотка жирової маси та рівня вісцерального жиру, нижча толерантність до фізичного навантаження, більш виражений дисбаланс адипоцитокінів, системний запальний процес, а також дисбаланс прооксидантної та антиоксидантної систем крові порівняно із хворими на астма-ХОЗЛ без ожиріння, БА з ожирінням та ХОЗЛ з ожирінням.

Доповнено наукові дані щодо асоціації генотипу *GG* за геном *NR3C1* (*rs41423247*) із більш вираженою задишкою, зниженням толерантності до фізичного навантаження, підвищення рівнів ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЦ, концентрації лептину, резистину, ФНПа, сурфактантного білка Д, ІМТ, вмісту жиру в організмі та рівня вісцерального жиру порівняно із носіями генотипів *CC* та *CG*. У носіїв генотипу *GG* за геном *NR3C1* (*rs41423247*) було виявлено негативний

кореляційний зв'язок між відсотком вмісту жиру в організмі та співвідношенням ОФВ₁/ФЖЕЛ, між рівень вісцерального жиру та ОФВ₁, рівнем вісцерального жиру і співвідношенням ОФВ₁/ФЖЕЛ, рівнем С-реактивного білка та тестом з 6-ти хвилинною ходьбою, рівнем ФНПа та показниками тесту оцінки ХОЗЛ, шкали задишки та індексу BODE, а також позитивний кореляційний зв'язок між рівнем лептину в сироватці крові та кількістю балів за САТ-тестом та індексом BODE.

Було встановлено, що генотип *GG* за геном *NR3C1* (*rs41423247*) може слугувати маркером недостатньої відповіді на терапію першої лінії у пацієнтів з АХП.

Також було доведено, що призначення ердостеїну, еритроміцину та легеневої реабілітації у комплексному лікуванні пацієнтів із коморбідним перебігом АХП та ожиріння є ефективним та дозволяє зменшити респіраторні прояви захворювання, впливає на рівень лейкоцитів, нейтрофілів та еозинофілів периферійної крові та мокротиння, дозволяє покращити рівень толерантності до фізичних навантажень, сприяє збільшенню м'язової маси та зменшенню ступеня бронхообструкції, зниженню ІМТ, відсотка вмісту жиру в організмі, зниженню рівня прозапальних цитокінів, позитивно впливає на функціональний стан ендотелію та оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, сприяє покращенню прогнозу захворювання та якості життя пацієнтів.

Практична цінність основних наукових положень та одержаних результатів дослідження

Результати дисертаційного дослідження мають велику практичну цінність, оскільки вперше на підставі аналізу клініко-лабораторних даних продемонстровано ефективність та доцільність додаткового призначення ердостеїну у дозі 300 мг 2 рази на добу, еритроміцину у дозі 200 мг 3 рази на добу та легеневої реабілітації у комплексному лікуванні хворих на АХП із супутнім ожирінням. Для прогнозування ризику неефективності терапії першої лінії перед початком її призначення автором запропоновано визначення

алельного *C647G* поліморфізму гена глюкокортикостероїдного рецептора *NR3C1* (*rs41423247*).

Серед іншого, здобувачкою запропоновано використовувати опитувальник контролю БА (ACQ-5), тест оцінки ХОЗЛ (CAT-тест) та респіраторний опитувальник шпиталю святого Георгія (SGRQ) для контролю над захворюванням та оцінки якості життя хворих на АХП із супутнім ожирінням.

Апробація та впровадження результатів дисертації

Результати дисертаційної роботи О.А. Гуйванюк повністю висвітлені у ліцензованих наукових виданнях та матеріалах науково-практичних конференцій. Зокрема, за темою дисертації опубліковано 15 наукових праць: 2 статті у фахових виданнях України, 1 – у закордонному виданні, включеному у науково-метричну базу Scopus та 12 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій. Публікації повністю віддзеркалюють викладені у дисертації результати дослідження, а науковий рівень даної дисертаційної роботи, та підтверджуючих її публікацій відповідає критеріям ступеня доктора філософії. Одержані дисертанткою дані впроваджені у роботу лікувально-профілактичних закладів Чернівецької області та центру діагностики та лікування бронхолегеневих захворювань КНП “Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради”, а також у навчальний процес кафедр Буковинського державного медичного університету та кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впровадженень.

Структура, зміст, форма та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 176 сторінках основного тексту, та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 3 розділів, присвячених результатам власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та додатків та проілюстрована 41 таблицею і 32 рисунками.

Список використаних літературних джерел включає 260 наукових робіт, з яких 31 – кирилицею та 228 – латиницею.

В анотації дисертації представлено стислий виклад основних положень дисертаційної роботи українською та англійською мовами. У вступі підкреслено актуальність обраної теми. Мета дослідження сформульована чітко та лаконічно, а поставлені завдання дозволяють логічно та послідовно реалізовувати мету роботи.

Розділ 1 «Сучасні уявлення про клініко-патогенетичні особливості перебігу та невирішені проблеми терапії хворих із поєднанням бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння» - огляд сучасних літературних джерел згідно з визначеною метою та завданнями дисертаційного дослідження з наведенням актуальних епідеміологічних даних поширеності зазначеної коморбідної патології, патогенетичних особливостей даного поєднання та останніх тенденцій у лікуванні.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» (21 сторінка) представлений у вигляді двох підрозділів та п'яти підпунктів. У цьому фрагменті дисертації міститься детальний опис дизайну дослідження, клініко-лабораторних, інструментальних методик, сформульовано критерії включення та виключення, вказано інформацію стосовно основних статистичних інструментів, що використовувались в роботі для систематизації даних. Матеріали та методи відповідають меті та завданням дослідження, а також не порушують принципи біоетики.

Розділ 3 «Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та ожиріння» (41 сторінка) складається з п'яти підрозділів. В цьому фрагменті дослідження детально описані відмінності поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та ожиріння порівняно із хворими на астма-ХОЗЛ поєднання без супутнього ожиріння та порівняно із хворими на бронхіальну астму та хронічне обструктивне захворювання легень за супутнього ожиріння.

Розділ 4 «Поліморфізм гена *NR3C1 (C646G)* у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест з/без ожиріння» (57 сторінок) складається з шести підрозділів. У цьому розділі проаналізовано отримані показники щодо особливостей перебігу та відповіді на базисну терапію у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест з та без ожиріння, залежно від поліморфізму *rs41423247* гена *NR3C1*.

Розділ 5 «Патогенетичне обґрунтування застосування у комплексній терапії ердостеїну, еритроміцину та пульмональної реабілітації упациєнтів із коморбідним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння» (22 сторінки) включає інформацію щодо ефективності використання ердостеїну, еритроміцину та пульмональної реабілітації у комплексному лікуванні хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням.

Розділ 6 «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» (19 сторінок) присвячений більш детальному поясненню отриманих раніше даних, їх зв'язку з результатами наявними в сучасних літературних джерелах. В цьому розділі також надано особистий погляд дисертанта на проблему дослідження, що демонструє в тому числі її наукову кваліфікацію.

Висновки складаються з шести пунктів, кожен з яких є лаконічним, змістовним, чітко аргументованим. Отримані висновки резюмують результат роботи та повністю відповідають поставленій меті та задачам дослідження. Практичні рекомендації стисло відображають основні результати дослідження, сформульовані чітко та конкретно, можуть бути застосованими в клінічну практику на різних рівнях надання медичної допомоги. Список використаних джерел оформлений відповідно до встановлених вимог. Посилання оформлені в стилі Ванкувер.

Повнота викладу основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій та одержаних результатів в публікаціях

За матеріалами дисертації автором О.А. Гуйванюк надруковано три статті (2– у наукових фахових виданнях України, та 1 – в іноземному журналі, що належить

до міжнародної науково-метричної бази SCOPUS) і 12 тез доповідей, опублікованих у матеріалах наукових конференцій та конгресів.

Рекомендації щодо використання результатів дослідження

Результати дослідження О.А. Гуйванюк є рекомендованими до впровадження в клінічну практику з метою оптимізації діагностики та лікування пацієнтів із астма-ХОЗЛ поєднанням за супутнього ожиріння.

Зауваження, пропозиції та недоліки щодо змісту і оформлення дисертації

Дисертація О.А.Гуйванюк є методично обґрунтованою, що реалізує вірно поставлену мету і задачу, виконаною на високому методичному рівні, з відповідним завданням дослідження статистичним апаратом із побудовою методичного підходу до діагностики і лікування пацієнтів з астма-ХОЗЛ перехрестом за супутнього ожиріння.

В роботі існують окремі незначні стилістичні огріхи, деяка переобтяженість таблицями, що не впливає на позитивну оцінку і не знижує наукової і методичної цінності.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Внаслідок перевірки матеріалів дисертації Гуйванюк О.А. можна стверджувати, що у ній відсутні ознаки академічного плагіату, не виявлено маніпуляцій з алфавітом, пробілами чи прихованим текстом. Рукопис дисертації було перевірено на наявність можливих порушень правил академічної доброчесності за допомогою сертифікованого програмного забезпечення «Unicheck» комісією Буковинського державного медичного університету: оригінальність тексту дисертаційної роботи склала 93,3%. Наявні співпадіння відповідають власним публікаціям, загальноновживаним термінам і фразам, всі цитовані фрази містять посилання на відповідні першоджерела.

Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспіранта, текст дисертації є оригінальним.

Висновок

Дисертаційна робота Гуйванюк О. А. на тему «Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: особливості поєданого доктора медичних наук, професора Г.Я. Ступницької та подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, що містить новітні наукові положення, обґрунтовані отриманими результатами, які розв'язують важливу наукову задачу медицини – встановлення закономірностей коморбідного перебігу АХП та ожиріння та оптимізація їх лікування.

Наукова робота, представлена на здобуття ступеня доктора філософії, оформлена відповідно до наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та відповідає вимогам п. 6 Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року №44 «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а Гуйванюк Ольга Андріївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент,
Завідувачка кафедри клінічної імунології,
алергології та ендокринології
Буковинського державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор

Н. Пашковська
Наталія ПАШКОВСЬКА

Підпис <i>Пашковська</i>
Начальник відділу <i>Н</i>
Буковинського державного медичного



Ірина Леонівна