

## РЕЦЕНЗІЯ

завідувачки кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора **СИДОРЧУК Лариси Петрівни** на дисертаційну роботу аспірантки 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 ДФ76.600.068 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

За даними ВООЗ 2023 року бронхіальна астма (БА) – найвагоміша неінфекційна хвороба, що вражає як дитяче, так і доросле населення і є найбільш частим хронічним захворюванням у дітей. Тільки у 2019 році БА стала причиною 455 000 смертей загалом у світі. А хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є третьою лідируючою причиною смерті на планеті, спричинивши у 2019 році 3,23 млн смертей. При цьому, майже у 90% випадків ХОЗЛ трапляється у осіб до 70 років, які проживають переважно в країнах із низьким і середнім економічним рівнем доходу. А домінуюча причина недуги у таких країнах – це забруднення повітря (60-70%), тоді як тютюнокуріння – на другому місці. Натомість, у країнах із високими економічними статками на першому місці саме куріння тютюну (понад 70%).

Згідно з даними світових експертів Chronic Respiratory Disease Collaborators (GBD), поширеність БА та ХОЗЛ щорічно зростає. І хоча за типового перебігу обох захворювань проведення диференційної діагностики між ними не викликає труднощів, нерідко у клінічній практиці зустрічаються

пацієнти, які мають характерні ознаки обох нозологій, що неабияк ускладнює розмежування. Астма/ХОЗЛ перехрест (АХП) зустрічається із частотою від 1,7% до 4,5% загальної популяції (PLATINO Study) і супроводжується вищою частотою загострень та більш вираженими респіраторними симптомами, ніж у хворих тільки на ХОЗЛ.

Постає проблема ефективного лікування таких коморбідних пацієнтів, яка ускладнюється цивілізаційними чинниками: забрудненням довкілля, шкідливими звичками, гіподинамією, незбалансованим харчуванням, погіршенням екологічної ситуації, стрімким старінням населення, тощо. Особливим викликом для клінічної практики є терапія хворих на АХП із супутнім ожирінням.

Незважаючи на те, що GINA: Global Strategy For Asthma Management and Prevention (2020 update) за наявності АХП в оновленій рекомендації пропонує базове лікування, як при БА (контролюючі препарати ІКС+БАТД), все більшого поширення набуває персоніфікований підхід до вибору медикаментів, який зокрема передбачає виокремлення окремих ознак, що піддаються корекції. В даному аспекті важливим є пошук нових діагностичних маркерів, які допоможуть спрогнозувати відповідь на лікування ще до його призначення, з метою підвищення ефективності терапії та уникнення можливих ускладнень. Саме такій проблематиці АХП на тлі ожиріння і присвятила свою роботу Ольга Андріївна.

Беручи до уваги зазначене вище, можна стверджувати про актуальність теми дисертації, її велику наукову цінність і практичну спрямованість.

## **ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА**

Дисертаційна робота Гуйванюк О.А. є завершеною науковою працею, яка виконана на високому науковому рівні та базується на достатній кількості клінічних спостережень. Для реалізації поставлених мети та завдань дослідження загалом обстежено 140 осіб, 40 з яких – хворі на АХП, 60 – на ХОЗЛ, 40 – на БА, а також 30 – осіб із ожирінням та 25 здорових волонтерів

групи контролю; використано сучасні інформативні методи дослідження, багаторівневу статистику, із залученням до аналізу великого масиву літературних першоджерел (загалом 260, з яких 31 – кирилицею та 229 латиницею).

Авторкою опубліковано 3 статті, з яких 2 – у фахових виданнях України та одна – у закордонному виданні, включеному у науково-метричну базу Scopus, віднесеному до 3-го квартилю (Q3) згідно з класифікацією SCImago Journal and Country Rank, а також 12 тез у матеріалах вітчизняних і зарубіжних з'їздів та конгресів, з яких 5 – у Європейських пульмонологічних журналах (European Respiratory Journal / COPD Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease), віднесених до 1-го квартилю (Q1) за класифікацією SCImago Journal and Country Rank та індексується у науково-метричних базах Scopus та Web of Science Core Collection. Загалом сукупність та зміст усіх публікацій повною мірою відображає викладені в дисертації основні положення та результати дослідження.

### **НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ ТА/АБО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ**

Наукова новизна полягає у поглибленні розуміння особливостей перебігу та персоніфікованого підходу до лікування АХП, зокрема за коморбідного ожиріння. Авторкою встановлено, що для таких хворих характерними є більш виражені скарги на задишку, кашель із мокротинням, загальну слабкість, підвищення температури тіла, порушення сну, чи безсоння, а також гірший контроль над захворюванням та якість життя порівняно з хворими на АХП без ожиріння, хворими на ХОЗЛ із ожирінням та БА з ожирінням.

Доповнено наукові дані щодо більш вираженого порушення функції зовнішнього дихання та зниження толерантності до фізичних навантажень за поєднаного перебігу АХП та ожиріння. Авторкою уточнено, що саме для цих хворих характерними є зміни адипокінового профілю крові, а також зростання

показників системного запалення, маркерів ендотеліальної дисфункції та порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу.

Вперше встановлено, що серед пацієнтів із АХП та супутнім ожирінням переважають особи із *GG*-генотипом гена глюкокортикоїдного рецептора *NR3C1* (Nuclear receptor subfamily 3 group C member 1) (rs41423247). Для хворих-носіїв *GG*-генотипу характерними є більш виражена задишка, нижча толерантність до фізичного навантаження, вищі рівні ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ, концентрації лептину, резистину, ФНПа, сурфактантного білку D (СБД), вищий ІМТ, вміст жиру в організмі, рівень вісцерального жиру, а також нижча м'язова маса порівняно з носіями *CC*- та *CG*-генотипів.

Дисертанткою вперше виявлено, що *GG*-генотип гена *NR3C1* асоціює з негативною динамікою при застосуванні комбінованої терапії ІКС та  $\beta$ 2-агоністами тривалої дії у лікуванні хворих на АХП із супутнім ожирінням.

На підставі аналізу клініко-лабораторних даних було обґрунтовано доцільність додаткового призначення ердостеїну, еритроміцину та легеневої реабілітації у комплексному лікуванні пацієнтів із коморбідним перебігом АХП та ожирінням. Було встановлено, що такий підхід сприяє зменшенню скарг на задишку, кашель та продукцію мокротиння, вірогідному зниженню рівня лейкоцитів, нейтрофілів та еозинофілів периферійної крові та мокротиння, зростанню толерантності до фізичних навантажень та м'язової маси, зменшенню ступеня бронхіальної обструкції, ІМТ, відсотка вмісту жиру в організмі, вираженості системного запалення та оксидативного стресу, а також сприяє покращенню прогнозу захворювання та якості життя пацієнтів.

Всі отримані результати дисертаційного дослідження повністю викладено в опублікованих працях і в сукупності дозволяють отримати цілісне враження про роботу.

**НАУКОВА ОБҐРУНТОВАНІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ,  
НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ,  
СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ**

Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні та побудована на комплексному обстеженні 140 хворих, яких було розподілено на

6 дослідних груп залежно від патології та ІМТ; контрольну групу склали 30 осіб із ожирінням та 25 практично здорових осіб, репрезентативних за статтю та віком. Верифікація діагнозів проводилася згідно з сучасними європейськими та вітчизняними рекомендаціями. Використання сучасних клінічних, біохімічних, спектрофотометричних, колориметричних, імуноферментних, генетичних, інструментальних та статистичних методів дослідження дало змогу дисертантці у повному обсязі дослідити особливості поєданого перебігу БА, ХОЗЛ та ожиріння, встановити асоціацію поліморфного варіанту гена *NR3C1 (C646G)* із перебігом АХП та супутнім ожирінням і оцінити доцільність його застосування в якості прогностичного маркера щодо ризику відсутності ефекту від базисної терапії таких пацієнтів, а також оцінити ефективність використання ердостеїну, еритроміцину та легеневої реабілітації у комплексному лікуванні хворих на АХП із супутнім ожирінням. Весь фактаж статистично опрацьованих даних авторка навела у 39 таблицях і 32 рисунках із повним їх наступним аналізом та інтерпретацією.

Дослідження проведено на високому методичному та технічному рівні. Даних, які б свідчили про невірогідність отриманих результатів у ході аналізу дисертаційної роботи не встановлено.

## **РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ, ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ**

Аналіз сучасних наукових джерел було проведено на високому науковому рівні, що дозволило чітко та лаконічно сформулювати мету та завдання дослідження. В ході виконання дисертаційного дослідження дисертантка самостійно оволоділа методиками об'єктивної оцінки стану хворого за тестом з оцінки ХОЗЛ (CAT), опитувальником контролю над астмою (ACQ-5), методикою оцінки якості життя пацієнта за допомогою опитувальника госпіталю святого Георгія (SGRQ), ступеня вираженості задишки за модифікованою шкалою задишки Медичної Дослідницької Ради (mMRC), толерантності до фізичного навантаження за тестом з 6-хвилинною ходьбою,

ступеня тяжкості астма-ХОЗЛ перехресту та ефективності базової терапії за результатами інтегрального індекса BODE, дослідження функції зовнішнього дихання за даними спірометрії, оцінки показників складу тіла за результатами біоімпедансометрії та методами статистичного аналізу.

Все вище зазначене засвідчує, що дисертаційна робота Гуйванюк О.А. виконана на високому науковому рівні, а здобувачка продемонструвала достатній рівень володіння методологією проведення наукових досліджень, необхідного для отримання наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я, 222 – Медицина.

## **ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

*Теоретичне значення* дисертаційної роботи полягає в узагальненні та доповненні наукових даних до особливостей перебігу та підвищення ефективності лікування хворих на АХП із супутнім ожирінням на підставі аналізу результатів клініко-інструментальних та лабораторних досліджень.

*Практичне значення* отриманих результатів полягає у тому, що вперше запропоновано перед початком призначення базової терапії хворим на АХП з ожирінням визначати поліморфізм гена *NR3C1* (rs41423247) для встановлення ризику низької відповіді на лікування (за наявності *GG*-генотипу гена *NR3C1* очікується висока ймовірність недостатності комбінованої терапії ІКС та  $\beta$ 2-агоністи-ТД, що потребує додаткових варіантів контролю і полегшення симптомів).

Авторкою запропоновано додавати до базової терапії хворих на АХП із супутнім ожирінням ердостеїн у дозі 300 мг 2 рази на добу, еритроміцин у дозі 200 мг 3 рази на добу та пульмональну реабілітацію впродовж 3 місяців з метою зменшення вираженості задишки, кашлю та продукції мокротиння, зниження рівня лейкоцитів, нейтрофілів, еозинофілів периферійної крові та мокротиння, зменшення ступеня бронхіальної обструкції, зростання толерантності до фізичних навантажень, покращення якості життя, зменшення ІМТ, % вмісту жиру та рівня вісцерального, а також зменшення вираженості системного запалення та оксидативного стресу.

## **РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ**

Наукові напрацювання впроваджені здобувачкою в практику лікувально-профілактичних закладів України (КНП “Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради”, Центр діагностики та лікування бронхолегеневих захворювань, клінічної імунології та алергології; ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»; ОКНП «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни»; КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Чернівецької міської ради; КНП «Новоселицька лікарня» Новоселицької міської ради Чернівецького району Чернівецької області), що підтверджено відповідними актами впровадження. Матеріали дисертаційної роботи також використовуються в навчальному процесі кафедрами терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету та кафедрою внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету.

Рекомендується подальше впровадження результатів дослідження в навчальних процес та клінічну практику. Також за результатами НДР рекомендую видати монографію адресовану студентам старших курсів ЗВО медичного профілю, лікарям-інтернам та практикуючим лікарям терапевтичного профілю.

## **ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ**

За результатами перевірки комісією Буковинського державного медичного університету тексту дисертації Гуйванюк Ольги Андріївни на тему «Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: особливості поєданого перебігу та лікування» шляхом використання антиплагіатного сервісу «Unicheck» було встановлено достатньо високу унікальність (оригінальність) текстових даних (93,3%), відсутність фактів плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних чи інших ознак

порушення академічної доброчесності щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів

### **ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ОФОРМЛЕННЯ ТА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ**

Дисертаційна робота оформлена згідно вимог наказу Міністерства освіти та науки України №40 від 12.01.17 року зі змінами та доповненням згідно Наказу МОН України №59 від 31 травня 2019 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації». Суттєвих зауважень стосовно змісту роботи немає.

### **ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ**

### **ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ 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»**

Дисертаційна робота Гуйванюк Ольги Андріївни, на тему «Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: особливості поєданого перебігу та лікування» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною науковою працею, в ході виконання якої, на підставі аналізу результатів клініко-інструментальних та лабораторних досліджень, було представлено результати вирішення одного з найактуальніших завдань внутрішніх хвороб – підвищення ефективності лікування хворих на АХП із супутнім ожирінням.

Наукова праця за актуальністю, об'ємом дослідження та науково-практичним значенням, дотриманням академічної доброчесності, методологічним рівнем 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», та вимогам щодо оформлення дисертаційної роботи, затверджених наказом



№40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року, а її автор Гуйванюк Ольга Андріївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний рецензент:**

Завідувачка кафедри сімейної медицини

Буковинського державного медичного університету

доктор медичних наук, професор

Лариса СИДОРЧУК

Підпис <i>Сидорчук Л</i>	засвідчую:
Начальник відділу кадрів Буковинського державного медичного університету	



*Лариса Сидорчук*