

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувачки кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, доктора медичних наук, професора Приступи Людмили Никодимівни на дисертаційну роботу аспірантки кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Гуйванюк Ольги Андріївни «Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: особливості поєднаного перебігу та лікування», поданої до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.067 Буковинського державного медичного університету на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Відомо, що у 2014 році було опубліковано спільний документ GINA та GOLD з діагностики бронхообструктивних захворювань, в якому було запропоновано термін «астма-хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) перехрест». Метою його створення була допомога клініцистам у діагностиці та визначенні стартової терапії. Тому дана проблема є абсолютно новою та потребує подальших дослідженнях для створення нових визначень патології, запровадження класифікації для пацієнтів, які мають перехресні симптоми БА та ХОЗЛ, а також для сприяння розробці специфічних методів діагностики та лікування, яке б ґрунтувалося на даних доказової медицини.

На сучасному етапі розвитку медичної науки значна увага приділяється особливостям надання медичної допомоги пацієнтам із супутньою та поєднаною патологією. Зокрема, це стосується патологічного стану, відомого як «астма-хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) перехрест». Доступні на даний час дані свідчать про вищу частоту загострень, в тому числі тяжких, та вищу смертність, а також швидше зниження функції легень та нижчий рівень якості життя пацієнтів із астма-ХОЗЛ поєднанням, ніж при будь-якому з цих

захворювань окремо. При цьому, важливим та поширеним чинником, який посилюючи запалення дихальних шляхів та впливаючи на фізіологію дихання зумовлює розвиток та прогресування захворювань бронхолегеневої системи є ожиріння. Результати чисельних досліджень демонструють зростання захворюваності на БА та ХОЗЛ одночасно із прогресуючим ростом кількості осіб із ожирінням. Особлива увага сьогодні надається генетичним аспектам, які зумовлюють резистентність хворих із поєднанням БА, ХОЗЛ та ожиріння до традиційної терапії. Тому, вибрана тема дисертаційного дослідження Гуйванюк Ольги Андріївни є актуальною та потребує поглибленого вивчення із впровадженням отриманих результатів у наукову та клінічну практику, що сприятиме успішному вирішенню важливої медико-соціальної проблеми – оптимізації лікування хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні у відповідності з планом комплексної науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету (БДМУ): «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).

У науковій праці чітко та лаконічно сформульовані мета та завдання дослідження, які спрямовані на підвищення ефективності лікування хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням на підставі аналізу результатів клініко-інструментальних та лабораторних досліджень та шляхом додаткового застосування комбінації ердостеїну, еритроміцину та пульмональної реабілітації. Формування дослідних груп, репрезентативних за статтю та віком, проводилося шляхом попереднього комплексного обстеження пацієнтів з використанням у роботі сучасних вітчизняних та європейських рекомендацій при встановленні діагнозу. З метою вивчення клінічно-патогенетичних особливостей перебігу астма-ХОЗЛ перехресту, поєданого з ожирінням, та впливу досліджуваної

схеми лікуванні на їх перебіг авторка використовувала сучасні клінічні, біохімічні, спектрофотометричні, колориметричні, імуноферментні, інструментальні та статистичні методи дослідження. Отримані результати дослідження є обґрунтованими та підсумовані у прикінцевих положеннях роботи – висновках та практичних рекомендаціях, які відповідають головній меті та завданням дослідження.

Результати дисертації висвітлені у 3 основних (2 статті – у фахових виданнях України та 1 – у закордонному виданні, включеному у науково-метричну базу Scopus) та 12 додаткових наукових працях (12 тезах – у матеріалах вітчизняних та зарубіжних науково-практичних конференцій), що в цілому відповідає вимогам до «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12 січня 2022 року.

**Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних
результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в
опублікованих працях**

Отримані результати дисертаційної роботи несуть у собі цілу низку вагомих доповнень наукових даних та новаторських висновків, які свідчать про теоретичну та практичну цінність даних рукопису. У ході виконання дослідження автором вперше виявлено переважання у пацієнтів з астма-ХОЗЛ перехрестом та супутнім ожирінням GG генотипу за геном глюкокортикоїдного рецептора, що асоціюється із вираженою задишкою, зниженням толерантності до фізичного навантаження, підвищенням рівнів загального холестеролу, тригліцеролів, холестеролу ліпопротеїдів низької щільності, концентрації лептину, резистину, фактора некрозу пухлин альфа, сурфактантного білка Д, індексу маси тіла, вмісту жиру в організмі, рівня вісцерального жиру, а також – зниженням м'язової маси порівняно із відповідними показниками у носіїв CC та CG генотипів. Крім того, дисертантом доповнено наукові дані щодо асоціації GG генотипу за геном глюкокортикоїдного рецептора з низькою відповіддю на застосування комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та

β_2 -агоністами тривалої дії у лікуванні хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім ожирінням. На підставі аналізу клініко-лабораторних даних автором вперше доведено ефективність додаткового призначення ердостеїну, еритроміцину та пульмональної реабілітації у комплексному лікуванні пацієнтів із коморбідним перебігом астма-ХОЗЛ перехресту та ожиріння щодо зменшення скарг на задишку, кашель та продукцію мокротиння, вірогідного зниження рівня лейкоцитів, нейтрофілів та еозинофілів периферійної крові та мокротиння, зростання толерантності до фізичних навантажень та м'язової маси, зменшення ступеня бронхіальної обструкції, індексу маси тіла, відсотка вмісту жиру в організмі, вираженості системного запалення та оксидативного стресу, а також тяжкості захворювання.

Водночас, автором описано вагому кількість доповнень щодо особливостей клінічного перебігу, функції зовнішнього дихання, функціонального стану ендотелію, та оксидантно-протиоксидантного гомеостазу за поєданого перебігу астма-ХОЗЛ перехресту з ожирінням, а також – уточнень щодо спільних патогенетичних ланок досліджуваної коморбідності.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Отримані результати, положення та висновки ґрунтуються на чіткому формулюванні мети та завдань дослідження, ретельному відборі та обстеженні учасників дослідження, використанні сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження (клінічні, біохімічні, спектрофотометричні, колориметричні, імуноферментні, інструментальні), застосуванні відповідних статистичних методів обробки інформації, що дало змогу проаналізувати отримані дані та зробити науково обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Отже, дисертаційна робота виконана на високому методичному та технічному рівні, в ході аналізу якої не виникало сумнівів щодо валідності та обґрунтованості основних наукових положень.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

У ході виконання дисертаційної роботи здобувачем було вирішено всі поставлені завдання наукової праці та належним чином обрано методологію дослідження, що дало змогу отримати відповідні результати дослідження та сформулювати висновки та практичні рекомендації. У процесі виконання дисертаційного дослідження авторка оволоділа необхідними методиками лабораторних (біохімічними, спектрофотометричними, колориметричними, імуноферментними) та інструментальних досліджень, при роботі з якими чітко дотримувалася існуючих стандартів.

Отже, проаналізувавши дисертаційну роботу Гуйванюк О.А., встановлено відповідність результатів дослідження завданням та меті роботи, у ході виконання якої дисертантка виявила глибоке розуміння основних принципів наукової роботи та здатність до аналізу отриманих результатів, що є невід'ємними характеристиками самостійного науковця, який претендує на присудження ступеня доктора філософії.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Отримані наукові результати у ході вирішення поставленої мети та завдань дослідження свідчать про те, що автором доповнено дані щодо клінічно-патогенетичних особливостей перебігу астма-ХОЗЛ перехресту, поєднаного з ожирінням. На підставі проведених досліджень удосконалено алгоритм діагностики та лікування астма-ХОЗЛ перехресту, поєднаного з ожирінням.

Практична цінність наукової роботи полягає в тому, що автором рекомендовано використовувати опитувальники Asthma Control Questionnaire-5, COPD Assessment Test, респіраторний опитувальник шпиталю святого Георгія для контролю над захворюванням та оцінки якості життя пацієнтів з астма-ХОЗЛ перехрестом за супутнього ожиріння, а також визначати толерантність хворих до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою, показники біоімпедансометрії, ліпідного спектру крові, адипокінового профілю, системного запалення, функції ендотелію, про та антиоксидантної систем крові. Перед початком призначення базисної терапії інгаляційними

глюкокортикоїдами та β_2 -агоністами тривалої дії, хворим на астма-ХОЗЛ перехрест з ожирінням рекомендовано визначати поліморфізм гена глюकोкортикоїдного рецептора, що дозволить виявити ризик низької відповіді на лікування. Окрім цього, вперше доведено, що додаткове призначення ердостеїну, еритроміцину та пульмональної реабілітації у комплексному лікуванні пацієнтів із коморбідним перебігом АХП та ожирінням, сприяє істотнішому 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, індекса маси тіла, відсотка вмісту жиру в організмі, вираженості системного запалення та оксидативного стресу, а також тяжкості захворювання за одночасного покращення прогнозу захворювання та якості життя.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація написана українською мовою за класичною структурою та побудована відповідно до сучасних вимог, затверджених Наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року. Наукова робота викладена на 256 сторінках, обсяг основного тексту якої становить 176 сторінок та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження з детальним описом клінічної характеристики хворих, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, який включає 260 наукових робіт, з яких 32 – кирилицею та 228 – латиницею.

Робота проілюстрована 41 таблицею, 32 рисунками та містить 9 додатків, що не перенавантажують, а вдало доповнюють викладений матеріал.

Анотація дисертаційного дослідження викладена українською та англійською мовами, у стислій формі відображає основні наукові положення та результати дисертаційного дослідження, що вдало демонструє цінність та сутність наукового дослідження.

У вступі чітко та лаконічно висвітлені актуальність обраної теми, об'єкт і предмет дослідження, а також зазначено особистий внесок науковця та

інформацію про апробацію матеріалів дисертації на вітчизняних та міжнародних науково-практичних заходах.

Перший розділ (огляд літератури) містить сім підрозділів, в яких відображено сучасний стан проблеми коморбідного поєднання БА, ХОЗЛ та ожиріння у світлі останніх наукових досягнень. Особливих зауважень немає.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» чітко описано дизайн дослідження, сучасні клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи з посиланням на загальноприйняті світові та вітчизняні нормативно-правові документи щодо дотримання основних вимог біоетики.

У розділі 3 «Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та ожиріння» міститься 5 змістовних аналітичних підрозділів, в яких аналізуються клінічні прояви, якість життя, показники функції зовнішнього дихання, толерантності до фізичних навантажень, біоімпедансометрії, рівні еозинофілів у крові та в мокротинні, ліпідний обмін, адипокіновий профіль, а також показники системного запалення, функціонального стану ендотелію, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та вмісту сурфактантного білка D у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та ожиріння. Розділ написаний змістовно і вдало завершується стислим узагальненням отриманих результатів. Однак слід відзначити наявність окремих стилістичних та технічних огріхів.

Четвертий розділ, який містить 6 підрозділів, присвячений вивченню особливостей перебігу та відповіді на лікування хворих на астма-ХОЗЛ перехрест з та без ожиріння з урахуванням поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора.

У п'ятому розділі детально висвітлено вплив ердостеїну, еритроміцину та пульмональної реабілітації на поліпшення прогнозу та якості життя хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із ожирінням.

У шостому розділі «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» чітко проведено наукове обґрунтування отриманих даних на підставі аналізу сучасних літературних джерел.

Висновки та практичні рекомендації відображають мету дослідження та поставлені завдання. Список використаних літературних джерел відповідає сучасним вимогам.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

При опрацюванні матеріалів дисертаційної роботи можна зробити висновок про вагоме практичне значення отриманих результатів наукової роботи, які сьогодні впроваджені 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), а також використовуються на практичних заняттях та в лекційному курсі 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.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

У процесі аналізу дисертаційної роботи виникли зауваження, пов'язані з наявністю окремих невірно оформлених граматичних конструкцій та пунктуаційних помилок, ознак дублювання показників з таблиць у тексті дисертації, що в цілому не впливає на теоретичне та практичне значення отриманих результатів, оскільки поставлені мета та завдання наукової праці були вирішені.

У ході проведення наукової дискусії хотілося би отримати відповідь на декілька питань:

1. Чому, на Вашу думку, нижчі показники функції зовнішнього дихання відмічалися у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест за наявності GG генотипу ?

2. Що стало підставою для оцінки показника повільної життєвої ємності легень у хворих на астма-ХОЗЛ перехрест та ожиріння?

3. Чи виникала побічна дія у Ваших пацієнтів при призначенні еритроміцину і ердостеїну?

4. Що входило у комплекс реабілітаційної програми, призначеної хворим на астма-ХОЗЛ перехрест із ожирінням?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами проведення первинної експертизи на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності комісією Буковинського державного медичного університету дисертації Гуйванюк Ольги Андріївни на тему «Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: особливості поєданого перебігу та лікування» за допомогою сертифікованого програмного забезпечення «Unichек» було встановлено унікальність (оригінальність) текстових даних (93,3%), що свідчить про відсутність фактів академічного плагіату в дисертаційній роботі щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Гуйванюк Ольги Андріївни на тему «Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: особливості поєданого перебігу та лікування», за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, повнотою опублікування результатів дисертації, а також оригінальністю текстових даних (відсутністю порушення академічної доброчесності) 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 Вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від

12.01.2017 №40, а її авторка, Гуйванюк Ольга Андріївна, заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри внутрішньої
медицини з центром респіраторної
медицини навчально-наукового
медичного інституту Сумського
державного університету,
доктор медичних наук, професор



Людмила ПРИСТУПА

