

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу на здобуття наукового ступеня доктора філософії Лагоди Дар'ї Олександрівни за темою «Удосконалення лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння» подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222«Медицина»

Актуальність проблеми. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі на бронхіальну астму (БА) хворіють більше ніж 235 млн людей. Більше 80 % випадків смертей від БА припадають на країни з низьким і середнім рівнем доходу. Дослідження розповсюдженості БА показали тенденцію до її збільшення у популяції людей, що мають надмірну масу тіла або ожиріння. Виділяється окремий фенотип БА, пов'язаної з ожирінням, внаслідок особливостей патогенезу та резистентності до лікування (Peters U, Dixon A, Forno E, 2019). Складність розуміння та практичних підходів до лікування таких хворих пояснюється комбінованим T1 та T2 запаленням.

Не викликає сумнівів важливість системи вродженого імунітету в реалізації початкових стадій реакції адаптивного імунітету. Клітини системи вродженого імунітету можуть розрізнявати консервативні та еволюційні відношення молекул.

Епідеміологічні дані свідчать про те, що дисбаланс у системі Th-відповіді може бути спричинений недостатністю мікробного впливу у ранньому дитячому віці під час активного розвитку імунної системи.

Загальновідомим є те, що бактеріально-вірусні інфекції знижують астма-контроль. Тому є необхідним вирішення цієї проблеми саме у пацієнтів з БА, обтяженою коморбідними надмірною масою тіла або ожирінням.

Автор у своєму дослідженні спробувала досягти більш високого та стійкого астма-контролю.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами.

Дисертаційне дослідження є фрагментом планової НДР кафедри сімейної медицини Одеського національного медичного університету «Вікові особливості лікування та реабілітації пульмонологічних, ендокринологічних захворювань у пацієнтів з надмірною масою тіла у практиці сімейного лікаря» (№ держреєстрації 0115U006645), в якій аспірант Лагода Дар'я Олександрівна була співвиконавцем та її власні дослідження стали фрагментом науково-дослідної роботи.

Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертаційній роботі наведено та узагальнено особливості перебігу БА у пацієнтів з коморбідними захворюваннями у вигляді надмірної маси тіла або ожиріння. Встановлено, що пацієнти з індексом маси тіла більший ніж $29,9 \text{ кг/м}^2$ мають більш тяжкий перебіг, ніж пацієнти, які мали індекс маси тіла у діапазоні від $18,50 \text{ кг/м}^2$ до $24,99 \text{ кг/м}^2$.

Встановлений взаємозв'язок між тяжкістю перебігу БА та рівнем еозинофільного катіонного білка у пацієнтів, які мали надмірну масу тіла або ожиріння ($r=0,98$; $p<0,001$).

Поглиблено знання про порушення імунних механізмів при недостатньому контролі БА у пацієнтів, що мають коморбідну патологію у вигляді надмірної маси тіла або ожиріння. Було встановлено, що пацієнти індексом маси тіла більшим за $24,99 \text{ кг/м}^2$ мають знижений рівень sIgA, тимчасом, як пацієнти з індексом маси тіла нижчим за $24,99 \text{ кг/м}^2$ мають рівень sIgA, що відповідає референтним значенням.

Вперше розроблено та патогенетично обґрунтовано комплекс лікувально-профілактичних заходів та доведено ефективність фармакологічної корекції препаратами бактеріальним лізатом та інозитом пранобексом разом з навчанням в Астма-школі. Після проведення запропонованого лікувально-профілактичного комплексу була відмічена стабілізація деяких імунологічних показників, а саме: Т-лімфоцитів, Т-лімфоцитів хелперів, Т-лімфоцитів супресорів, В-лімфоцитів та НК-клітин.

При аналізі тяжкості перебігу БА та його взаємозв'язку з індексом маси тіла було виявлено, що пацієнти з надмірною масою тіла або ожирінням мали більш тяжкий перебіг БА, а тяжкість перебігу мала прямий тісний кореляційний зв'язок з індексом маси тіла ($r=0,81$, $p<0,05$). У пацієнтів з нормальним показником індексу маси тіла відмічено більш легкий перебіг БА.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Визначено особливості перебігу БА на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. Запропоновано комплексний підхід для покращання контролю БА у пацієнтів, коморбідних з надмірною масою тіла або ожирінням.

Матеріали дисертаційного дослідження використовуються у навчальному процесі кафедр сімейної медицини НМАПО ім. П. Л. Шупика, первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики–сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет», загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, сімейної медицини та кафедри загальної практики ОНМедУ.

Практичне значення одержаних результатів.

Практичній охороні здоров'я запропоновано для лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з БА на тлі надмірної маси тіла

або ожиріння, які ґрунтуються на поєднанні базисної терапії з немедикаментозним лікуванням, а саме навчання в умовах Астма-школи задля підвищення комплаєнсу та мотивації пацієнта разом з фармакологічною корекцією препаратами бактеріальним лізатом та інозиномпранобексом, що дозволяє покращити перебіг основного захворювання, підвищити астма-контроль, комплаєнс лікаря з пацієнтом та знизити масу тіла пацієнта.

Запропонований спосіб лікування БА з урахування особливості перебігу захворювання на тлі надмірної маси тіла або ожиріння має позитивний вплив на астма-контроль у такої когорти пацієнтів (патент України на корисну модель № u 2018 06162)

Упровадження результатів дослідження в практику дозволило значно покращити якість надання допомоги пацієнтам на первинній ланці, які живуть з БА на тлі надмірної маси тіла або ожиріння.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність Одеської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії «Центру охорони здоров'я» АТ «Укрзалізниця», (Центр реконструктивної та відновної медицини ОНМедУ) (Клініка Одеського національного медичного університету), Херсонської міської клінічної лікарні ім. Є. Є. Карабелеша, КУ Миколаївської міської ради «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 4», КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2».

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій.

Положення та висновки дисертації базуються на результатах діагностики та лікування 105 пацієнтів із БА, які проходили лікування на базі кафедри сімейної медицини Одеського національного медичного університету.

При виконанні наукового дослідження були використані методики, апаратура, лабораторні та інструментальні методи дослідження, що є атестовані та дозволені до використання в медичній науці та практиці. Розподіл пацієнтів на групи та підгрупи дозволив доказово оцінювати результати діагностики та лікування включених до дослідження пацієнтів.

Статистичний аналіз масиву даних результатів проведених досліджень оброблявся методами математичної статистики. Результати дослідження оброблено за допомогою програмного забезпечення Excel 2018. Репрезентативність дослідження оцінювали за критерієм Манна-Уїтні, t-критерієм Стюдента, довірчим інтервалом – за методом Пірсона. При визначенні ступеня достовірності результатів приймали рівень значущості $p \leq 0,05$, що відповідає 95 % і вище ймовірності безпомилкового прогнозу.

Загальна характеристика дисертаційної роботи.

Дисертація викладена на 204 аркушах друкованого тексту і складається зі анотації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, обґрунтування матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних спостережень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Перелік використаних літературних джерел містить 173 найменування (з них 119 англomовних). Дисертація ілюстрована 24 таблицями та 16 рисунками.

У «Вступі» стисло і логічно дисертантка обґрунтовує актуальність обраної теми, стан наукової проблеми та її значення. Тут чітко і конкретно формується мета і завдання дослідження, дається загальна характеристика роботи, обґрунтовується необхідність проведення даного дослідження, показується наукова новизна і практична значимість дисертаційної роботи.

В першому розділі **«Сучасний погляд на перебіг обтяженої бронхіальної астми»** проаналізовано та описано визначення, етіологію та особливості лікування пацієнтів, які живуть з БА. Інформація першого розділу актуальна, сучасна, викладена структуровано і доступна для сприйняття.

Розділ другий **«Дизайн, матеріали та методи дослідження»** присвячений описанню досліджуваних груп хворих та їх порівняльні характеристики. В основному клінічної частини дослідження покладено аналіз клінічного перебігу БА у пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням, дослідження імунологічних зрушень, маркерів системного запалення та молекулярно-біологічне дослідження з наступним лікуванням 75 пацієнтів. Розділ починається з опису дизайну роботи, принципів формування груп дослідження. Чітко окреслені критерії оцінки результатів, які повністю відповідають меті та завданням дослідження. Методи дослідження, залучені автором — сучасні, дозволяють провести всебічне обстеження пацієнтів із бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. Кількість пацієнтів та наявність групи порівняння дозволяють стверджувати, що методологія побудови дизайну правильна. Матеріал легко читається та сприймається. Статистична обробка даних дозволила автору прийти до висновку, що всі підгрупи є репрезентативними за вище наведеними ознаками, що дозволило проводити в подальшому між ними порівняльний аналіз результатів лікування.

У третьому розділі **«Клініко-функціональний статус пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння»** висвітлюються особливості клінічного та функціонального перебігу БА у пацієнтів із коморбідною патологією, а саме надмірною масою тіла або ожирінням. Встановлено, що у

більшості пацієнтів, які увійшли до нашого дослідження, спостерігався неконтрольований перебіг бронхіальної астми. Пацієнти основної групи та групи порівняння мали низьку фізичну активність ($p < 0,05$). У хворих на БА різного ступеня тяжкості перебігу відмічені зміни у показниках спірограми, що відповідають тяжкості перебігу БА. Було встановлено, що надмірна маса тіла або ожиріння є обтяжливим фактором у перебігу БА. Так, пацієнти основної групи з важким ступенем перебігу мали достовірно вищий індекс маси тіла, відсоток жирової маси тіла та вміст вісцерального жиру, ніж пацієнти інших груп ($p < 0,001$). Разом з цим, у пацієнтів основної групи встановлено кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та тяжкістю перебігу бронхіальної астми за Пірсоном ($r = 0,62$) і за Спірменом ($\rho = 0,59$).

Розділ четвертий «Обґрунтування застосування лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння» присвячений обґрунтуванню додаткового застосування до базисної терапії фармакологічної корекції разом із навчання пацієнтів в Астма-школі. Встановлено, що 43,81 % пацієнтів не дотримуються техніки використання інгаляційних засобів доставки ліків, 61,90 % самостійно порушують режим і дозування базисної та додаткової терапії БА. У більшості пацієнтів не було достатнього контролю захворювання. Хворі безконтрольно приймали препарати «швидкої допомоги», та не приймали препарати базисної терапії у 40 % випадків, а 21,90 % - протягом року приймали оральні або ін'єкційні глюкокортикостероїдами.

Отримані дані свідчать про неадекватний рівень допомоги хворим на БА на первинній ланці. Пацієнтам з недостатнім астма-контролем на тлі надмірної маси тіла або ожиріння необхідно

запроваджувати комплексний індивідуалізований підхід до лікування, який і було розроблено у дисертаційній роботі.

Розділ 5 «Оцінка ефективності лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння» пояснює позитивні сторони додаткового застосування препаратів бактеріального лізату та інозиту пранобексу разом із навчання у Астма-школі на тлі базисного лікування пацієнтів з БА та коморбідним захворюванням у вигляді надмірної маси тіла або ожиріння. Про це свідчить підвищення контролю БА у пацієнтів, зниження епізодів гострих респіраторних захворювань та зниження кількості епізодів госпіталізацій з приводу загострення БА.

У розділі 6 **«Аналіз та обговорення результатів дослідження»** резюмує результати проведеного дослідження. У розділі сконцентровані основні, найбільш важливі положення дисертації.

Висновки автора повністю походять з отриманих даних роботи, викладено стисло та чітко у 6 пунктах. Викладені найбільш важливі наукові та практичні результати дисертації, містять формулювання розв'язання конкретного наукового завдання та відповідають задачам роботи.

Список літератури оформлений відповідно вимогам ДАК України і основна частина джерел сучасні.

Порушення академічної доброчесності не виявлено.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 19 наукові роботи, у тому числі 6 статей, з них: 2 у вітчизняних наукових фахових виданнях, 4 статті — в іноземних журналах, 12 тез та 1 деклараційний патент

України на корисну модель.

Недоліки дисертаційної роботи щодо їх змісту і оформлення.

Під час ретельного вивчення матеріалів дисертаційного дослідження виникли наступні зауваження:

- 1) В розділі 3, таблиця 3.3.2 ілюструє зміни показників клітинного імунітету у хворих на БА, фактично демонструючи коливання більшості показників в межах нормальних значень, достовірні відміни знаходяться з показниками між групами.
- 2) В тому ж розділі, таблиця 3.3.4 також демонструє коливання більшості показників в межах нормальних значень.
- 3) Найбільш важливе зауваження стосується сторінки 104, де надаються дані вивчення поліморфізму генів. Дані не подані в достатньому обсязі, так як того потребує традиційне наведення таких результатів, а саме відсутні частоти алелей, генотипів, не доведено відповідність або невідповідність розподілу закону Харді-Вайнберга, врахування частот рідкісних алелей. Традиційно має проводитися статистична оцінка з застосуванням розрахунку χ^2 -квдрату або точного критерія Фішера. Крім того, вибірки дуже обмежені для точної оцінки розповсюдження поліморфізму генів.

Наведені зауваження не стосуються основної мети дисертаційного дослідження та основних його результатів.

Для кращого сприйняття дисертаційного дослідження і роз'яснення щодо зауважень необхідно отримати відповіді на наступні питання:

- 1) Яка основна мета включення в лікувальний комплекс у хворих на БА з ожирінням інозину пранобексу?
- 2) Який тип запалення спостерігається у хворих на БА та ожиріння? Якими є сучасні підходи у веденні хворих з таким фенотипом БА?
- 3) За рахунок чого зменшувалися ІМТ, кількість вісцерального жиру у хворих на БА, яким застосовували запропонований лікувальний комплекс?
- 4) Чим обґрунтовано призначення хворим на БА комбінованого лікування із включенням середньої дози беклометазону та середньої та високої доз формотеролу? З літератури відомо, що фенотип БА з ожирінням не відповідає або слабо відповідає на бета-агоністи.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці. Використання результатів дослідження, зокрема, роботу з пацієнтами в астма-школах, застосування потрібної терапії БА та використання у окремих пацієнтів бактеріальних лізатів слід рекомендувати до широкого застосування в практичній охороні здоров'я, оскільки такі підходи зменшують кількість загострень та госпіталізацій, пов'язаних з бронхіальною астмою. Разом із цим при навчанні у Астма-школі пацієнти знизили масу тіла, що, у подальшому, вплине на якість життя пацієнтів.

Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Лагоди Дар'ї Олександрівни «Удосконалення лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з бронхіальною астмою на тіла надмірної маси тіла або ожиріння» представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії, є закінченим науковим дослідженням, яке містить нові науково обґрунтовані положення та

висновки, а також важливі практичні результати, що дозволяють значно поліпшити результати ведення пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння.

Таким чином, можна зробити висновок, що за своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом проведеного дослідження, обґрунтованістю, достовірністю, глибиною узагальнень, висновків і практичних рекомендацій дисертаційна робота Лагоди Д.О. за темою «Удосконалення лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з бронхіальною астмою на тіла надмірної маси тіла або ожиріння» відповідає вимогам пункту 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), а здобувач заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

проректор з наукової роботи
професор кафедри внутрішньої медицини №3
з фтизіатрією
Полтавського державного
медичного університету,
доктор медичних наук,
професор



Кайдашев І.П.