

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Зайкова Сергія Вікторовича, професора кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) 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 (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби».

Актуальність проблеми.

Бронхіальна астма являє собою захворювання з чіткими клінічними, фізіологічними та морфологічними особливостями. Її найважливішими клінічними проявами є епізоди задухи, особливо вночі, що супроводжується кашлем. Це поширене, потенційно небезпечне захворювання, яке зумовлює значний тягар для пацієнтів, їхніх родин та суспільства загалом. Обмеження життєдіяльності, що зменшує працездатність пацієнта, загострення респіраторних симптомів, які деколи потребують невідкладної допомоги і можуть бути фатальними.

Чимало досліджень вказують на те, що перелік факторів навколишнього середовища, які впливають на збільшення захворюваності на астму та зниження контролю захворювання, включає зміни в раціоні харчування та збільшення кількості людей з надмірною масою тіла або ожирінням. Поєднання таких нозологій, як бронхіальна астма та надмірна маса тіла або ожиріння, які можна зарахувати до хвороб цивілізації, є однією з найбільш важливих проблем охорони здоров'я в сучасному суспільстві. Жирова тканина, яка накопичується навколо верхніх дихальних шляхів, спричиняє тиск на горло, гортань, трахею, що викликає

загострення задишки в результаті звуження верхніх дихальних шляхів та обмеження повних дихальних рухів.

Зважаючи на недостатній астма-контроль у пацієнтів з коморбідною патологією, а саме з надмірною масою тіла або ожирінням та частими бактеріально-вірусними інфекціями, нагальною є необхідність удосконалення лікувально-профілактичних заходів.

Тому для вирішення цього питання доцільне застосування у таких пацієнтів інтегрованого медичного нагляду та препаратів, що мають імуномодулюючі властивості, а саме бактеріального лізату та інозину пранобексу.

Автор у своєму дослідженні спробувала досягти нормалізації показників системного запалення та певних ланок імунної системи у пацієнтів з недостатнім астма-контролем на тлі надмірної маси тіла або ожиріння.

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.

Оцінка змісту та оформлення роботи.

Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних спостережень, обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який налічує 173 найменування з них 119 англійських.

Дисертація побудована за загальноприйнятим планом. У вступі чітко обґрунтовано необхідність пошуку персоналізованих підходів до досягнення астма-контролю у пацієнтів на тлі надмірної маси тіла або ожиріння.

У розділі «Сучасний погляд на перебіг обтяженої бронхіальної астми» приведено огляд літератури у якому досить лаконічно представлені сучасні наукові дані стосовно напряму дисертаційної роботи. Дисертантка проводить аналіз літературних джерел, що дозволяє їй виявити основні проблеми у сучасному лікуванні бронхіальної астми обтяженої надмірною масою тіла або ожирінням.

Розділ другий «Дизайн, матеріали та методи дослідження» авторка висвітлює наукові методики, використані у роботі та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих. Наведена детальна клінічна характеристика основної групи та групи порівняння. Представлені основні методи дослідження та лікувальні тактики, які запропоновані пацієнтам з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння.

У розділах власних спостережень (розділи 3-5) дисертанткою наведено фактичні матеріали які доводять те, що пацієнти з індексом маси тіла більшим за $24,99 \text{ кг/м}^2$ мають більш тяжкий перебіг бронхіальної астми, а саме: більш низький астма-контроль, зрушення у показниках системного запалення та деяких ланках імунної системи. Разом із цим пацієнтам запропоновано лікувально-профілактичний комплекс із додатковим призначення разом із базисною терапією фармакологічної корекції препаратами бактеріальним лізатом та інозином пранобексом на тлі навчання у Астма школі де пацієнти отримували теоретичні та практичні знання щодо дихальної гімнастики, раціонального харчування та контрольованого дозованого фізичного навантаження. У розділі 5 висвітлено дані щодо позитивної динаміки перебігу захворювання

внаслідок використання запропонованого лікувально-профілактичного комплексу у порівнянні із призначенням окремо занять в Астма-школі разом із базисною терапією та лише базисної терапії.

У розділі 6 «Аналіз та обговорення результатів дослідження» авторка узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, аргументує зроблені нею висновки.

Висновки дисертації повністю походять з отриманих авторкою даних, викладені стисло та чітко у 6 пунктах. В них висвітлені найбільш важливі наукові та практичні результати дисертаційної роботи. Вони містять формулювання розв'язання конкретного наукового завдання та відповідають задачам роботи.

Дисертація написана грамотною українською мовою. Ілюстрації і таблиці доречні та вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття.

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

Порушення академічної доброчесності не виявлено.

Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертаційній роботі наведено та узагальнено особливості змін показників імунної системи у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння, а саме: знижений рівень CD14; CD4-, CD8+; CD3+, CD56+ та підвищений рівень CD3+, CD19; CD4+, CD8-; CD3-, CD56+ у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння ($p < 0,05$). Більш виражені зрушення відбулись у показниках NK-клітин (CD3-, CD56+) у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння порівняно з пацієнтами з нормальним показником індексу маси тіла: $(8,02 \pm 0,87)$; $(12,82 \pm 0,49)$ % відповідно ($p < 0,05$). Вищезгадані зміни стану імунної системи в свою

чергу впливають на перебіг бронхіальної астми, роблячи її менш контрольованою, що потребує посилення фармакологічної терапії.

Встановлено, що усі пацієнти, які приймали запропонований лікувально-профілактичний комплекс, покращили астма-контроль з $(12,77 \pm 0,46)$ до $(17,98 \pm 0,44)$ бала ($p < 0,001$). Пацієнти, що проходили навчання в Астма-школі, також мали позитивні результати астма-контролю, а саме $(15,02 \pm 0,39)$ проти $(12,69 \pm 0,56)$ бала до навчання ($p < 0,01$). Були відмічені зниження частоти загострень з $(5,18 \pm 0,74)$ до $(2,63 \pm 0,67)$ раз на рік ($p < 0,05$), зменшення кількості госпіталізацій з $(2,98 \pm 0,42)$ до $(1,12 \pm 0,31)$ раз на рік ($p < 0,05$) та кількості гострих респіраторних захворювань з $(6,12 \pm 0,89)$ до $(3,24 \pm 0,75)$ раз на рік ($p < 0,05$) за період катамнестичного спостереження у пацієнтів, що застосовували розроблений лікувально-профілактичний комплекс. Отримані дані свідчили про позитивний вплив на перебіг БА, що, у свою чергу, покращило комплаєнс між лікарем і пацієнтом.

Вперше у практичну роботу лікарів було запроваджено Астма-школу для пацієнтів з БА, коморбідну з надмірною масою тіла або ожирінням та, водночас, з частими бактеріально-вірусними інфекціями. Програма навчання складалась з теоретичних і практичних занять, що мають на меті поглиблення знань про захворювання задля оптимізації астма-контролю у даної когорти пацієнтів.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Визначено особливості змін певних ланок імунітету та маркерів системного запалення у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння. Запропоновано комплексний підхід для нормалізації показників імунної системи та маркерів системного запалення 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.

Практичне значення одержаних результатів.

У пацієнтів з БА на тлі недостатнього контролю перебігу захворювання разом з коморбідною патологією, такою як надмірна маса тіла або ожиріння та часті бактеріально-вірусні інфекції, показано додаткове обстеження деяких ланок імунітету, а саме: CD14, секреторний IgA, Т-лімфоцити (CD3+, CD19-), NK-клітини (CD3-, CD56+), В-лімфоцити (CD3, CD19+).

За умов змін у цих показниках або одного з них та в сукупності з частими бактеріально-вірусними інфекціями (більше ніж 6 випадків на рік) рекомендовано додатково до базисного лікування застосування фармакологічної корекції, а саме препаратом бактеріальним лізатом щодня у дозі 7,0 мг протягом 30 днів (за інструкцією 10 днів на місяць за 20-денною перервою 3 місяці поспіль) разом з препаратом інозинемпранобексом у дозі 1000 мг тричі на добу 4 тижні 1 курс кожні 9–12 місяців.

Запропонований спосіб лікування бронхіальної астми 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 бронхіальною астмою 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».

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, 1 деклараційний патент України на корисну модель, 12 тез у матеріалах вітчизняних та закордонних науково-практичних конференціях. Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні і конкретні

Недоліки дисертаційної роботи щодо їх змісту і оформлення.

Дисертаційна робота оформлена якісно і на достатньо високому рівні. У процесі ознайомлення з нею не виявлено принципових недоліків. В тексті дисертації зустрічаються поодинокі граматичні та стилістичні помилки, іноді авторкою застосовується не зовсім вдала термінологія, наприклад, «імуний дисбаланс», «перехід інфекційного захворювання з гострої форми в хронічну», «бактеріальні антигени, що позбавлені імуносупресивного компонента». На нашу думку, розділ 5 дещо перевантажений таблицями, частину з яких можна було б замінити на рисунки. Не слід також вказувати у тексті дисертаційної роботи (розділ 2) комерційні назви використаних в процесі лікування пацієнтів лікарських засобів.

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні запитання для дискусії:

- Чим можна пояснити вибір у якості базисної терапії пацієнтів з

бронхіальною астмою саме беклометазону дипропіонату у комбінації з формотеролом, тіотропію бромідом, пролонгованим теофіліном у частини обстежених та чому в режим терапії не увійшли антагоністи лейкотрієнів?

- Як впливала надмірна маса тіла або ожиріння на показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з бронхіальною астмою?

- Чим обумовлені виявлені авторкою серйозні порушення показників стану імунної системи у пацієнтів з бронхіальною астмою та надмірною масою тіла або ожирінням?

- Який патогенетичний вплив ожиріння та персистуючого запалення в жировій тканині на модуляцію імунних реакцій в легенях, розвиток гіперреактивності бронхів та бронхообструкції?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці. Використання результатів дослідження слід рекомендувати до широкого застосування в практичній охороні здоров'я, оскільки розроблені автором підходи до лікування бронхіальної астми покращують астма-контроль пацієнтів, 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» виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професорки В.І. Величко і представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), 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 (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби».

Офіційний опонент,
професор кафедри фтизіатрії і пульмонології
Національного університету охорони здоров'я
України ім. П.Л. Шупика, д. мед. н., професор

С. В. Зайков

