

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

КОНОПКИНОЇ Людмили Іванівни

на дисертацію **КАЧКОВСЬКОЇ Владислави Володимирівни** на тему:

«Удосконалення тактики лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань «22 – Охорона здоров'я» за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби («222 – Медицина»)

до спеціалізованої вченої ради Д.44.601.02

Полтавського державного медичного університету МОЗ України

Актуальність теми дисертаційної роботи. Актуальною проблемою сучасної медицини є оптимізація підходів до лікування хворих на поєднану патологію, оскільки наявність декількох захворювань одночасно впливає на кожне із них, обтяжуючи перебіг та знижуючи терапевтичні можливості. Результати низки досліджень показали, що збільшення показника захворюваності при бронхіальній астмі (БА) відбувається одночасно з ростом частоти ожиріння як у дорослому, так і в дитячому віці. Відомо про 50%-ве збільшення ризику розвитку БА за наявності ожиріння, а, з іншого боку, 50% хворих на БА страждають на ожиріння, яке обтяжує її перебіг та знижує ефективність лікування.

Також відомо, що хворі на БА із ожирінням відносяться до двох гетерогенних фенотипів – раннього атопічного та пізнього без атопії, які відрізняються за чинниками їх розвитку, механізмами запалення, ремоделюванням, клінічними проявами та, зрештою, ефективністю базисної терапії. Так, пацієнти з ожирінням та еозинофільним запаленням демонструють ефективну відповідь на інгаляційні глюкокортикоїди, тоді, як пацієнти з ожирінням та нейтрофільним запаленням – низьку. На жаль, існуючі клінічні протоколи щодо лікування БА не враховують коморбідність із ожирінням, не містять диференційованого підходу та конкретних рекомендацій щодо тактики ведення таких хворих. На сьогодні відсутні фармакологічні методи гальмування ремоделювання дихальних шляхів, що зумовлює доцільність пошуку патогенетично обґрунтованих підходів до терапії, що могло б доповнити лікувальну тактику.

Таким чином, дисертація є актуальною та перспективною, поєднує проблематику генетичних чинників ризику виникнення хвороби, механізмів ремоделювання дихальних шляхів та розробку диференційованого підходу до лікування хворих на БА з ожирінням залежно від віку дебюту хвороби, що відповідає сучасним тенденціям розвитку внутрішньої медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконувалося в рамках двох науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини «Хвороби внутрішніх органів: предиктори розвитку, оптимізація, діагностика, лікування та профілактика» (№ 0116U004046) та «Удосконалення діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів» (№ 0121U108891), співвиконавцем яких була здобувачка.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів досліджень полягає в тому, що дисертанткою внесено уточнення та доповнення до клініко-функціональних відмінностей БА залежно від маси тіла та щодо клініко-анамнестичних ознак БА із ожирінням залежно від віку дебюту хвороби. Зокрема, відмінностей щодо тригерів загострень, частоти симптомів та застосування системних глюкокортикоїдів, зворотності бронхіальної обструкції та показників якості життя.

Встановлені відмінності щодо генетичних чинників ризику виникнення ранньої та пізньої БА із ожирінням. Доведено, що Arg16Gly поліморфізм гена β_2 -адренорецепторів підвищує ризик розвитку ранньої БА із ожирінням та демонструє протективну роль щодо ризику розвитку пізньої БА; Gln27Glu поліморфізм гена β_2 -адренорецепторів і Tth111I поліморфізм гена глюкокортикоїдного рецептора асоційовані із зростанням ризику виникнення пізньої БА із ожирінням та її тяжкого перебігу за відсутності зв'язку із ранньою БА; а також протективну роль ER22/23EK поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора щодо ризику розвитку ранньої та пізньої БА із ожирінням.

Вперше встановлена відмінність у механізмах ремоделювання дихальних шляхів залежно від віку дебюту БА: вищий вміст ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 у хворих на пізню БА порівняно із ранньою та вищий вміст TGF- β_1 у хворих із раннім дебютом хвороби.

Уперше встановлено залежність вмісту вітаміну D від тривалості захворювання, тяжкості перебігу та рівня контролю над симптомами.

Уперше патогенетично обґрунтований диференційований підхід до лікування хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту хвороби: застосування вітаміну D у доповнення до базисної терапії хворих на ранню БА із ожирінням та аторвастатину – у хворих на пізню БА із ожирінням.

Практичне значення одержаних результатів.

Практичне значення дисертаційного дослідження базується на доповненні фенотипових клінічних, генетичних, функціональних відмінностей ранньої та пізньої БА із ожирінням.

Авторкою запропоновано для практичного застосування визначення Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів гена β_2 -АР та ER22/23EK, Tth111I – гена глюкокортикоїдного рецептора з метою прогнозування виникнення БА із ожирінням залежно від віку дебюту та розробки профілактичних заходів для попередження тригерів.

Лабораторні ознаки фенотипу БА-ожиріння із раннім дебютом визначені вищим вмістом TGF- β_1 порівняно із таким у хворих на пізню, а пізньої БА із ожирінням – вищим вмістом ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 порівняно із таким у хворих на ранню БА із ожирінням.

Обґрунтована доцільність додаткового включення до програми обстеження хворих на БА із ожирінням визначення вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, вітаміну D та TGF- β_1 для своєчасного призначення вітаміну D або аторвастатину задля сповільнення ремоделювання дихальних шляхів.

Клініко-патогенетично обґрунтована значущість диференційованої терапії хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту хвороби:

аргументована необхідність включення вітаміну D до програми лікування хворих на ранню БА із ожирінням для нормалізації вмісту TGF- β_1 , підвищення рівня контролю та показників функції зовнішнього дихання (ФЗД); аторвастатину – у хворих на пізню БА із ожирінням, що підтверджено більш вагомих зниженням вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, підвищенням рівня контролю та показників ФЗД.

Практична значущість роботи полягає в розробці та широкому впровадженні результатів дослідження в практичну діяльність лікувальних закладів, а також – у навчально-науковий процес закладів вищої медичної освіти України.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота є завершеною авторською працею, що виконана на достатній кількості хворих на БА (553) та практично здорових осіб (95) з чітко побудованим дизайном роботи та використанням сучасних методів дослідження (загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, імунохімічні, імуноферментні, полімеразно-ланцюгові реакції, інструментальні, анкетування). Застосування адекватних статистичних методів обробки отриманої інформації разом із достатньою кількістю обстежених хворих та глибоким науковим аналізом отриманих результатів свідчить про достовірність викладених у дисертації наукових положень, висновків та рекомендацій. Фактів на користь недостовірності наведеної в дисертації інформації не виявлено.

Сформульовані наукові положення, висновки, практичні рекомендації відповідають поставленій меті та завданням роботи.

Дослідження схвалено Комісією з питань про дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень медичного інституту Сумського державного університету та відповідають міжнародним і державним етичним вимогам.

Оцінка структури дисертації. Дисертаційна робота побудована за класичною схемою й складається із анотації, вступу, переліку умовних скорочень, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що нараховує 550 найменувань (із них 37 – вітчизняних, 513 – іноземних). Робота викладена на 522 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 131 таблицею та 50 рисунками. Оформлення дисертації за структурою відповідає чинним вимогам.

Анотація дисертаційної роботи лаконічно відображає наукові положення та результати дисертаційного дослідження, викладена українською та англійською мовами.

У вступі автор вдало обґрунтувала актуальність обраної теми дисертації, зв'язок її із планами науково-дослідних робіт, розкрила мету та завдання дослідження, чітко визначила об'єкт і предмет дослідження, охарактеризувала методи дослідження, наукову новизну й практичне значення одержаних результатів, зазначила про особистий внесок у виконання роботи, надала інформацію про апробацію матеріалів дисертації на вітчизняних і міжнародних науково-практичних заходах, публікації та структурі дисертації.

У першому розділі «Сучасна уява про гетерогенність клінічних, молекулярно-генетичних, лабораторних показників у хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту та можливості удосконалення терапевтичної стратегії» (огляд літератури) відображено нові наукові дані щодо коморбідності БА-ожиріння, її гетерогенності залежно від віку дебюту хвороби. Особливу увагу приділено Arg16Gly та Gln27Glu поліморфізмам гена β_2 -AR, ER22/23EK та TthIII поліморфним варіантам гена глюкокортикоїдних рецепторів, їхнього зв'язку із розвитку БА та ожиріння, тяжкості перебігу БА, рівня контролю, ефективності базисного лікування. Детально проаналізовані дані щодо ролі ММП-1, -9 та TIMP-1, TGF- β_1 , дефіциту/недостатності вітаміну D у хворих на БА та ожиріння у процесах ремоделювання дихальних шляхів. Огляд літератури завершується аналізом патогенетичних можливостей модифікації лікування хворих на БА із ожирінням шляхом впливу на вміст маркерів ремоделювання з метою його сповільнення та підвищення ефективності лікування. Зважаючи на те, що автором було проаналізовано достатню кількість сучасних літературних джерел, вдало їх систематизовано, зроблений огляд літератури демонструє високу її обізнаність та розуміння поставленої проблеми, а також доводить доцільність та необхідність дисертаційного дослідження.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» дає чітке уявлення про дизайн дослідження, формування дослідних груп, критерії включення та виключення. Наведено загальну характеристику обстежених хворих. Для вирішення поставлених завдань логічно обрано комплекс високоінформативних клінічних та лабораторних методів дослідження, що включають загальноклінічні, антропометричні, інструментальні, лабораторні, у тому числі й молекулярно-генетичні. Статистична обробка даних виконана з використанням програми SPSS Statistics 21,0, що підтверджує достовірність отриманих результатів. Усі дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією та законодавством України.

У розділі 3 наведена детальна клініко-функціональна характеристика хворих на БА залежно від індексу маси тіла та віку дебюту хвороби. У першому підрозділі цього розділу представлені результати аналізу анамнестичних, клінічних та інструментальних показників, тяжкості перебігу й контролю захворювання, а також якості життя хворих залежно від індексу маси тіла, що дозволило виділити клінічні особливості БА, асоційованої з ожирінням. Детальний аналіз клінічного перебігу БА із ожирінням залежно від віку дебюту хвороби дозволив виділити спільні та відмінні риси ранньої й пізньої БА з ожирінням. Показано, що клінічний поліморфізм фенотипів БА із ожирінням зумовлений відмінними тригерами загострень, різною частотою симптомів, загострень, застосування системних глюкокортикоїдів, а також ступенем зворотності бронхіальної обструкції та рівнем якості життя. Отримані результати доповнюють вже існуючі, описані іноземними авторами.

Розділ 4 «Клініко-функціональні ефекти Arg16Glu і Gln27Glu поліморфізмів генів β_2 -адренорецепторів та їх зв'язок із фенотипами бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням» містить підрозділ, присвячений

аналізу ролі Arg16Glu поліморфізму генів β_2 -адренорецепторів, та підрозділ, присвячений Gln27Glu поліморфізму гена β_2 -адренорецепторів, які є завершеними та містять висновки. Дане дослідження дозволило встановити фенотипові генетичні відмінності БА із ожирінням залежно від віку дебюту БА. Уперше доведено різний зв'язок Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -адренорецепторів із ризиком розвитку ранньої та пізньої БА: підвищення ризику розвитку ранньої та протективну роль щодо пізньої. Щодо Gln27Glu поліморфізму гена β_2 -адренорецепторів встановлено зв'язок із ризиком виникнення пізньої БА із ожирінням, її тяжкого перебігу та відсутність зв'язку із ризиком розвитку ранньої БА із ожирінням. Отримані результати можуть бути використані в прогнозуванні виникнення даної коморбідності та забезпеченні розробки профілактичних заходів.

Розділ 5 «Роль ER22/23EK і TthIII поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора у виникненні бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням, важкості її перебігу» присвячений висвітленню визначених зв'язків із ризиком розвитку БА із ожирінням та клінічними проявами. Уперше продемонстровано протективну роль ER22/23EK поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора щодо ризику розвитку БА із ожирінням із різним віком дебюту та нижчий рівень контролю у носіїв мінорного алеля A (GA + AA) порівняно із гомозиготами за основним алелем хворих на ранню та пізню БА із ожирінням. Автором доведена роль Tth111I поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора у підвищенні ризику розвитку пізньої БА із ожирінням і тяжкого її перебігу в рецесивній моделі успадкування за відсутності зв'язку із ранньою БА із ожирінням і тяжкістю її перебігу. Також встановлений зв'язок із контролем БА, який був нижчим у носіїв TT генотипу порівняно із СТ та СС генотипами хворих на пізню БА із ожирінням; при ранній БА такої залежності не виявлено. Останнє доводить роль Tth111I поліморфізм гена глюкокортикоїдних рецепторів у виникненні пізньої БА із ожирінням, тяжким та неконтрольованим її перебігом на противагу ранній БА.

У трьох підрозділах розділу 6 проведений детальний аналіз результатів вивчення вмісту маркерів ремоделювання дихальних шляхів (ММП-1, -9, ТІМП-1, TGF- β_1 та вітаміну D) у хворих на БА залежно від індексу маси тіла, тяжкості перебігу, рівня контролю та віку дебюту хвороби. Автором встановлено їх зростання при збільшенні тривалості БА, індексу маси тіла, посиленні тяжкості перебігу хвороби, зниженні рівня контролю. Цінним є те, що при пізньому дебюті БА із ожирінням встановлено вищу металопротеолітичну активність, що підтверджено вищим вмістом ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 порівняно із таким у хворих на ранню БА. Важливими щодо вивчення відмінностей механізмів ремоделювання дихальних шляхів залежно від віку дебюту БА із ожирінням є результати дослідження вмісту TGF- β_1 , що продемонстрували вищий його рівень у хворих на ранню БА порівняно із пізньою. Аналіз вмісту вітаміну D у сироватці крові хворих на БА доводить обтяжливий вплив його недостатності/дефіциту на клінічні прояви БА, а також рівень їх контролю.

У розділі 7 проведений порівняльний аналіз клінічної ефективності запропонованих схем лікування хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту БА. Автор встановила, що доцільність залучення вітаміну D до

лікування хворих на ранню БА із ожирінням зумовлена не лише його недостатністю/дефіцитом, а й здатністю знижувати вміст TGF- β_1 , підвищувати рівень контролю та покращувати вентиляційну функцію легень. Також доведено, що залучення аторвастатину у хворих на пізню БА із ожирінням більш виражено впливає на вміст ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, рівень контролю та ФЗД, що дозволило обґрунтувати доцільність його включення до лікування таких хворих.

Розділ «Аналіз та узагальнення отриманих результатів», присвячений обговоренню основних підсумків дисертаційної роботи, написаний логічно, кваліфіковано та аргументовано. Аналіз отриманих результатів проведений із глибоким знанням та розумінням піднятої у дисертації проблеми. Даний розділ написаний у вигляді наукової дискусії з належним рівнем інформаційного супроводу, що включає результати світових лідерів з вивчення даної проблеми. Наявні в розділі 5 рисунки вдало поетапно підсумовують результати вивчення клініко-анамнестичних та генетичних особливостей ранньої й пізньої БА із ожирінням, відмінностей у механізмах ремоделювання та впливі запропонованих методів лікування.

Усі розділи наглядно ілюстровані таблицями й рисунками, закінчуються висновками та списком публікацій його матеріалів.

Висновки та практичні рекомендації повністю відповідають поставленим меті й завданням, узагальнюють результати, отримані та проаналізовані в дисертаційному дослідженні, що свідчить про завершеність даної роботи.

Список літератури оформлений згідно з чинними вимогами.

Зміст автореферату повністю відповідає тексту дисертації.

Повнота матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 44 наукові праці, з них 23 статті в наукових спеціалізованих виданнях, 10 із яких включено до видань, що обліковуються наукометричними базами Scopus та Web of Science; 19 тез у матеріалах вітчизняних та міжнародних форумів, що відповідають змісту проведених досліджень, 2 свідоцтва України про реєстрацію авторського права на твір. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені та обговорені на міжнародних і державних наукових форумах.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Перевірка дисертаційної роботи за допомогою сертифікованої програми «StrikPladiarism.com» у Сумському державному університеті не виявила академічного плагіату, фабрикації чи фальсифікації даних, будь-яких інших проявів академічної недоброчесності та засвідчує високу оригінальність текстових даних автора.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Дисертація оформлена з дотриманням вимог наказу МОН України №40 від 12.01.2017 року зі змінами та доповненнями згідно з наказом МОН України №759 від 31 травня 2019 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій». Під час аналізу роботи виявлено окремі стилістичні неточності, що не є принциповим, не знижує цінності наукової роботи та не зменшує позитивної її оцінки.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає.

Під час рецензування рукопису в контексті дискусії виникло кілька запитань:

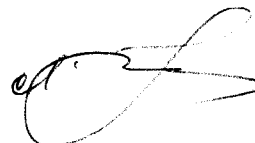
1. Якими критеріями щодо розподілу хворих на підгрупи стосовно раннього й пізнього дебюту БА Ви користувалися та яку Ви вбачаєте відмінність у патогенетичних механізмах БА із раннім та пізнім дебютом?
2. На скільки доцільним є визначення досліджуваних Вами алельних поліморфізмів у клінічній практиці?
3. Які, на Вашу думку, механізми забезпечують підвищення клінічної ефективності лікування із залученням вітаміну D до базисної терапії хворих на ранню БА із ожирінням?

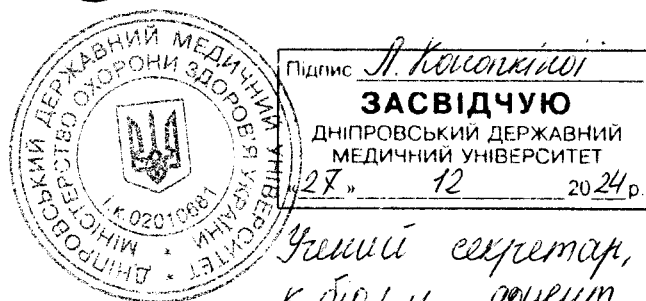
Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.


Дисертація Качковської В.В. «Удосконалення тактики лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту» є завершеною, самостійною кваліфікаційною науковою працею, яка має наукову новизну, теоретичне та практичне значення, широко оприлюднена в публікаціях та попередньо апробована на форумах із дотриманням правил академічної доброчесності. У дисертаційній роботі за сукупністю отриманих результатів вирішена актуальна науково-практична проблема – обґрунтована необхідність диференційованого лікування хворих на БА та ожиріння із залученням до базисної терапії аторвастатину й вітаміну D для гальмування процесів ремоделювання дихальних шляхів та підвищення ефективності лікування.

Дисертація за змістом, методичним рівнем, актуальністю обраної теми, науковою новизною, теоретичною та практичною значущістю одержаних результатів, ступенем обґрунтованості й вірогідності положень та висновків, дотриманням принципів академічної доброчесності повністю відповідає вимогам пп. 7–9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 р., та вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, а її автор Качковська В.В. заслуговує на його присудження.

Офіційний опонент:
завідувач кафедри внутрішньої медицини І
Дніпровського державного
медичного університету,
д. мед. н., професор

 Людмила КОНОПКИНА



 Учасий секретар,
к.біол.н., доцент
С. ЕГОРОВА