

ВИСНОВОК

ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

аспіранта кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб

Буковинського державного медичного університету

Чернецької Наталії Василівни на тему «Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із цукровим діабетом типу 2»,

поданого на здобуття наукового ступеня доктора філософії

за спеціальністю 222 – Медицина,

спеціалізація 14.01.02 – внутрішні хвороби

Керівник структурного підрозділу: д.мед.н., професор Іващук О.І.

Рецензенти: д.мед.н., професор Пашковська Н.В.

д.мед.н., професор Тодоріко Л.Д.

При попередній експертизі дисертації аспіранта кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету Чернецької Н.В. на тему «Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із цукровим діабетом типу 2», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина, *рецензенти:* доктор медичних наук, професор Пашковська Наталія Вікторівна та доктор медичних наук, професор Тодоріко Лілія Дмитрівна, на підставі вивчення матеріалів наукових публікацій та рукопису дисертації, а також результатів проведеного 04 грудня 2020 року фахового семінару, дійшли наступного висновку:

1. Актуальність теми дисертації. За даними останнього рапорту ВООЗ стрімкі темпи зростання у всьому світі серед хронічних хвороб органів дихання припадають на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ),

що стає топовою проблемою респіраторної медицини. Незважаючи на значні досягнення щодо розкриття механізмів розвитку цього захворювання, значущий прогрес у клінічній фармакології бронхолітиків та препаратів базисної дії з протизапальною активністю, ця недуга має негативну динаміку епідеміології та займає 4-е місце в структурі причин смертності і на сьогодні це єдине захворювання, смертність від якого продовжує зростати. За даними ВООЗ, більше 50 % пацієнтів із ХОЗЛ звертаються до фахівців на пізніх стадіях захворювання. Проте встановлено, що ранній початок лікування хворих на ХОЗЛ запобігає подальшому прогресуванню захворювання, забезпечує можливість ведення хворим активного способу життя та достатню його якість впродовж багатьох років.

Згідно з даними ВООЗ, на ХОЗЛ помірного та важкого ступеня важкості страждає приблизно 65 млн осіб. Показано, що 90 % випадків смертей від ХОЗЛ припадає на країни з низьким та середнім рівнями доходів населення. Реальна поширеність ХОЗЛ у нашій країні становить не менше 3,5-4,2 % серед дорослого населення. За останні роки відбулося зростання захворюваності на ХОЗЛ на 16 %. В Україні, де низький рівень доходів населення, пацієнт не доживає до термінальних стадій ХОЗЛ та помирає від інфекцій нижніх дихальних шляхів.

Згідно з результатами скринінгових досліджень, які оцінювали поширеність ХОЗЛ у країнах Європи встановлено, що на цю недугу страждає більше 44 млн осіб, тобто, 7,4 % усього населення Європи. При цьому серед міських жителів поширеність становить 10,2 %, серед курців – 15,4 %, серед колишніх курців – 10,7 %, серед осіб, що ніколи не палили – 4,3 %. У країнах Євросоюзу витрати на захворювання органів дихання складають 6 % усього бюджету, виділеного на охорону здоров'я, із них 56 % (38,6 млрд євро) припадає на ХОЗЛ. Загалом, на ХОЗЛ витрачається 13 % від усіх витрат на наукові дослідження.

На думку експертів Європейського респіраторного товариства від 9 % до 30 % осіб, які страждають на ХОЗЛ, не підозрюють про наявність даної

патології. Хронічне обструктивне захворювання легень, зазвичай, активно діагностується, починаючи з третьої стадії захворювання при розвитку маніфестної клінічної симптоматики, що змушує хворого звернутися за медичною допомогою. Згідно з даними Європейського респіраторного товариства тільки 25 % випадків захворюваності на ХОЗЛ діагностується своєчасно та близько 65 % пацієнтів із встановленим діагнозом ХОЗЛ не отримують адекватної терапії.

Викладена вище ситуація підкреслює актуальність дисертаційного дослідження, що направлено на встановлення клініко-патогенетичних особливостей перебігу та персоніфікацію лікування ХОЗЛ на тлі коморбідності з ЦД типу 2. Актуальність обраної дисертанткою теми зумовлена не стільки відсутністю достатньої кількості досліджень з цієї проблеми, скільки неоднозначністю їх тлумачення і є своєчасною, має практичну значимість, оскільки дозволить індивідуалізувати лікування захворювань органів дихання.

2. Новизна дослідження та одержаних результатів. Доповнено наукові дані про те, що хронічне обструктивне захворювання легень за наявності супутнього цукрового діабету типу 2 супроводжується більш вираженими задишкою та кашлем, підвищеною продукцією мокротиння та гіршим його характером за нижчих показників спірометрії (ОФВ1, ПОШвид, МОШ25, МОШ50, МОШ75, СОШ25-75, ОФВ1/ФЖЄЛ, ЖЄЛ, МВЛ та повільна ЖЄЛ) та збільшення частоти загострень, числа викликів швидкої медичної допомоги з приводу загострення хвороби та госпіталізацій в стаціонар за рік з подовженням тривалості стаціонарного лікування.

Уточнено, що у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 спостерігаються вищі індекс маси тіла, відсоток жирової маси, рівень вісцерального жиру, кісткова маса, м'язова маса та метаболічний вік. Встановлено, що притаманними для поєднаної патології є також зниження толерантності до фізичного навантаження, тяжчий перебіг і прогноз ХОЗЛ за індексом BODE, вищий рівень лейкоцитів за нижчого рівня

еозинофілів у крові та в мокротинні, більший рівень лептину, резистину, ФНПа, ТФРβ1 та С-реактивного білка в сироватці крові за меншого вмісту адипонектину, істотніших дисліпідемії та дисфункції ендотелію.

Вперше виявлена асоціація поліморфізму гена MDR1 у пацієнтів із ХОЗЛ та супутнім ЦД 2 із клінічними даними за САТ-тестом, толерантністю до фізичного навантаження, індексом BODE, окремими показниками вуглеводного та ліпідного обміну, вмістом лептину, адипонектину, функціональним станом ендотелію за наявності мінорного алелю Т.

Доповнено наукові дані про використання аторвастатину впродовж шести місяців у комплексному лікуванні пацієнтів із ХОЗЛ та коморбідністю з ЦД типу 2 з оцінкою проміжних точок ефективності лікування (клінічна симптоматика, частота загострень, число госпіталізацій, толерантність до фізичного навантаження, показників ІМТ та показників, що регулюють співвідношення жирового обміну), які корелюють з проявами системного запалення та ендотеліальною дисфункцією і покращенням ліпідного спектру крові.

Вперше встановлена залежність відповіді на лікування аторвастатином у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2 від генотипу гена MDR1 (С3435Т) та дози препарату.

3. Теоретичне значення результатів дослідження. Теоретичне значення роботи полягає в тому, що автором доповнена патогенетична концепція взаємообтяження хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2, яка полягає в поглибленні цитокінового дисбалансу, ліпідного дистрес-синдрому та дисфункції ендотелію.

4. Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із цукровим діабетом типу 2, шляхом додаткового призначення до комплексної терапії аторвастатину у дозі 20-40 мг впродовж шести місяців. Рекомендовано для персоніфікації лікування пацієнтів з коморбідністю ХОЗЛ та ЦД визначати поліморфізм С3435Т гена MDR1, оскільки за наявності генотипу ТТ слід

використовувати 20 мг аторвастатину, що не призводить до зниження толерантності до глюкози та зростання НbA1c.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»), що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є підвищення якості діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із цукровим діабетом типу 2, зниження частоти загострень ХОЗЛ та госпіталізацій, запобігання розвитку ускладнень.

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами Буковинського державного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Харківського національного медичного університету.

5. Проведення біомедичної експертизи дисертаційного дослідження.

На етапі планування дисертаційного дослідження комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України проведено біоетичну експертизу щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень за участі людини, схвалено формуляр інформованої згоди та карту обстеження пацієнта (протокол № 2 від 20 жовтня 2016 року).

При виконанні роботи автор керувався принципами біомедичної етики щодо проведення наукових медичних досліджень за участі людини з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 р., про що свідчить висновок

Комісії з питань біомедичної етики БДМУ, зроблений на підставі аналізу рукопису дисертації та заповнених інформованих згод пацієнтів (протокол №3 від 24 листопада 2020 року).

6. Обґрунтованість та вірогідність основних наукових положень, висновків. Сформульовані у дисертації положення та висновки достатньою мірою обґрунтовані, базуються на ретельно статистично опрацьованому фактичному матеріалі, наведеному в роботі. Достовірність та обґрунтованість наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, зумовлена правильно обраними методичними підходами, достатньою кількістю обстежених хворих (117 пацієнтів із ХОЗЛ, у тому числі 64 - із супутнім ЦД типу 2), використанням сучасних, інформативних методів дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням роботи, а також захищено аналітичними методами параметричної і непараметричної статистики.

Найявний у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень та містить необхідну наукову інформацію. Аналіз і узагальнення результатів дослідження зроблено ґрунтовно із залученням достатньої кількості літературних джерел для порівняння та підтвердження власних даних. Наукові положення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень, характеризуються аналітичною інтерпретацією і достатньо висвітлені в опублікованих наукових працях.

Достовірність первинних матеріалів дисертації Чернецької Н.В. перевірена комісією Буковинського державного медичного університету у складі: вченого секретаря Павлуника І.І. (голова комісії) та членів комісії д.мед.н., професора Пашковської Н.В., д.мед.н., професора Тодоріко Л.Д., на підставі чого складено довідку перевірки первинної документації матеріалів дисертації.

Здобувачем застосовано декілька ступенів статистичної обробки матеріалів достатньої глибини, у тому числі теорію шансів, ризиків, кореляційний аналіз за допомогою спеціалізованих статистичних програм

BioStat 2009 Professional, version 5.8.4.3 (AnalystSoft Inc.), SPSS (Statistical Package for Social Science Statistics) 16.0, Statistica 10.0 StatSoft Inc., Microsoft Excel 2010 з використанням методів варіаційної статистики, що дає підстави оцінити отримані результати досліджень із позицій доказової медицини, а їх аналіз та сформульовані наукові положення – як достовірні, чітко сформульовані і цілком аргументовані.

Зазначене вище свідчить, що отримані результати, наукові положення та висновки дисертаційного дослідження є обґрунтованими та вірогідними.

7. Особистий внесок здобувача в отриманні наукових результатів є основним і полягає в самостійній розробці основних теоретичних і практичних положень роботи, проведенні патентно-ліцензійного пошуку, аналізу наукової літератури з даної проблеми. Усі клінічні обстеження хворих, науковий аналіз результатів досліджень, обґрунтування методів лікування виконані самостійно. Особисто автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і практичні рекомендації.

Самостійно здійснювалася підготовка матеріалів до друку, літературне оформлення друкованих робіт і дисертації, аналіз та узагальнення, впровадження у навчальний процес та клінічну практику.

У наукових розробках, що висвітлені у статтях, опублікованих спільно із співавторами, участь здобувача є визначальною і полягає у проведенні літературного пошуку, клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень, статистичній обробці, аналізі отриманих даних та формулюванні висновків. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було. Молекулярно-генетичні дослідження проведені спільно з доцентом кафедри медичної та лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика С.В. Подольською за безпосередньої участі автора.

8. Кількість наукових публікацій за темою дисертації; повнота опублікування результатів дисертації; особистий внесок здобувача до наукових публікацій, опублікованих зі співавторами.

Основні положення дисертації опубліковані в 11 наукових працях, із них - 3 статті (2 – одноосібні) у фахових виданнях України; 1 стаття – в іноземному періодичному виданні, яке входить до науково-метричної бази Scopus, 7 тез доповідей. Повнота публікацій повністю відповідає вимогам до рівня наукової кваліфікаційної роботи.

1. Chernetska NV, Stupnytska NYa, Fediv OI. The role of MDR1 (C3435T) gene polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of medicine and life*. 2020; 13 (3): 349-355. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).

2. Чернецька НВ. Ефективність застосування аторвастатину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім цукровим діабетом типу 2. *Буковинський медичний вісник*. 2020; 24(1): 188–194.

3. Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Диференційоване застосування аторвастатину в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з цукровим діабетом типу 2. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020; 19 (1): 119–126. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).

4. Чернецька НВ. Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020; 19 (3): 138-143.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Федів ОІ, Чернецька НВ, Оліник ОЮ. Окиснювальна модифікація білків та протеолітична активність крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та цукровий діабет типу 2. *Мат. наук-практ. конф. з*

міжнародн. участю *Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід*. 14–15 квіт. 2016 р. Чернівці, 2016: 122-123. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).

6. Чернецька НВ. Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом 2 типу. *Мат. IV Міжнар. мед.-фармац. конгресу студентів і молодих вчених. Інновації та перспективи сучасної медицини, ВІМСО 2017, 5-7 квітня 2017 року. Хист. 2017; 19: 403.*

7. Чернецька НВ, Нестеровська О.А. Метаболізм адипокінів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом типу 2, залежно від нутритивного статусу. *Мат. V Міжнар. мед.-фармац. конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО 2018, 4-6 квітня 2018 року. Чернівці, 2018: 334. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

8. Chernetska N, Fediv O, Stupnytska G, Nesterovska O. The role of vitamin D supplementation for prevention of exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disorder and metabolic syndrome. *Мат. наук-практ. конф. з міжнародн. участю. Пульмонологія та коморбідність. 28–29 бер. 2019 р. Чернівці, 2019: 96. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

9. Stupnytska G, Fediv O, Chernetska N, Nesterovska O. The Clinical differences between patients with eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD patients and asthma-COPD overlap syndrome. *Мат. наук-практ. конф. з міжнародн. участю. Пульмонологія та коморбідність. 28–29 бер. 2019 р. Чернівці, 2019: 97. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).*

10. Чернецька НВ, Невмержицька ЛВ, Оліник ОЮ. Судинно-ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Мат. XX Міжнар. мед. конгресу студ. та молодих вчених. Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини.* 25–27 квіт. 2016 р. Тернопіль, 2016: 57. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).

11. Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Особливості клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із цукровим діабетом типу 2. *Україна. Здоров'я нації.* 2020; 2(59): 167-168. (Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала тези до друку).

Результати дисертаційної роботи повністю висвітлені в опублікованих працях, які за змістом відповідають їй і в сукупності дозволяють отримати цілісне враження про виконану роботу. Особистий внесок здобувача в працях, опублікованих зі співавторами, є основним.

9. Відсутність порушення академічної доброчесності в дисертаційній роботі. Комісія Буковинського державного медичного університету (голова комісії, д.мед.н., професор Булик Р.Є.; відповідальний за перевірку робіт клінічного профілю, д.мед.н., професор Гринчук Ф.В.) провела первинну експертизу на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі Чернецької Н.В. на тему «Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із цукровим діабетом типу 2» за допомогою сертифікованого програмного забезпечення «Antiplagiarism». Перевірка засвідчила унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (97%), що дозволяє стверджувати відсутність порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-

ресурсів.

10. Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Принципових недоліків щодо змісту і оформлення дисертації немає. Окремі технічні та стилістичні зауваження не носять принципового характеру та не знижують наукової цінності роботи. Основні наукові положення та висновки автора не підлягають сумніву.

11. Відповідність дисертації п.10 «Вимоги до рівня наукової кваліфікаційної роботи» Постанови Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії».

Дисертація побудована відповідно до сучасних вимог із оформлення дисертацій, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року №40 та Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії».

Дисертаційна робота Чернецької Н.В. на тему «Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого із цукровим діабетом типу 2» є завершеною, особисто виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, що розв'язують конкретне науково-практичне завдання в галузі охорони здоров'я: підвищення ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєдане із цукровим діабетом типу 2, на підставі отриманих результатів щодо клінічно-патогенетичних особливостей зазначеної коморбідності з урахуванням поліморфізму С3435Т гена MDR1.

Висновок

За актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, повнотою опублікування результатів дисертації, а також оригінальністю текстових

даних (відсутністю порушення академічної доброчесності) робота Чернецької Н.В. на тему «Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із цукровим діабетом типу 2» відповідає п. 10 «Вимоги до рівня наукової кваліфікаційної роботи», «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина і рекомендується до офіційного захисту.

РЕКОМЕНДАЦІЇ:

Комісія рекомендує ректору Буковинського державного медичного університету клопотати перед МОН України про утворення спеціалізованої Вченої ради для проведення захисту дисертації Чернецької Наталії Василівни у складі:

Голова: доктор медичних наук, професор Хухліна Оксана Святославівна, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці.

Опоненти:

доктор медичних наук, професор Островський Микола Миколайович, завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету.

доктор медичних наук, професор Андрейчин Сергій Михайлович, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії.

Рецензенти:

доктор медичних наук, професор Пашковська Наталія Вікторівна, завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці.

доктор медичних наук, професор Тодоріко Лілія Дмитрівна, завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці.

Керівник структурного підрозділу

д.мед.н., професор

О.І. Іващук

Рецензенти:

Завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Н.В. Пашковська

Завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Л.Д. Тодоріко

07 грудня 2020 року