

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету, Заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора Островського Миколи Миколайовича на дисертаційну роботу Чобану Ярослава Васильовича «Особливості поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця: запальні та протизапальні механізми, метаболізм оксиду азоту та їх медикаментозна корекція», представлену до захисту у разову спеціалізовану Вчену раду ДФ 76.600.072 Буковинського державного медичного університету МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 - Медицина

Актуальність теми дисертаційного дослідження.

ХОЗЛ – це мультифакторіальне захворювання, що, випереджуючи всі прогнози, посіло на сьогодні вже третій щабель, як причина смерті у всьому світі і дана негативна тенденція продовжує прогресувати. Сьогодні ХОЗЛ розглядають як системний запальний процес із розвитком системних коморбідних станів, зокрема серцево-судинних захворювань, остеопорозу, депресії, метаболічних порушень. Проміментною стратегією сучасної доказової медицини є розуміння потреби розвитку не тільки фундаментальних уявлень про ізольований перебіг тих чи інших захворювань, а й задоволення інтересу до процесів взаємного обтяження при поєднанні різних нозологій. А відтак, перед медичною наукою дедалі більше постає питань, пов'язаних із

необхідністю розвитку новітніх методик виявлення, лікування та реабілітації поєднаних патологій, спрямованих на забезпечення та всебічне сприяння реалізації програм профілактики розвитку патологічних змін із генерацією на цьому підґрунті ряду тяжких, а інколи й незворотніх ускладнень. Причому профілактика та діагностика синтропічних станів, а також вибір методів лікування і реабілітації коморбідних хворих, як правило, вимагають мультидисциплінарного підходу.

Дуже важливим аспектом є те, що попри велику кількість досліджень, які регулярно здійснюють в Україні та за її межами, існують великі розбіжності щодо обстежуваного контингенту хворих: різні епідеміологічні чинники, профіль супутньої патології тощо. Епідеміологічні дослідження демонструють, що в середньому половина пацієнтів з ХОЗЛ не можуть досягнути або довгостроково підтримувати стійку ремісію патології. На думку академіка НАМН України Фещенка Ю.І. та співавторів (2019) якщо при цьому врахувати високу поширеність ХОЗЛ і пов'язані з ним витрати, не викликає сумніву той факт, що пошук нових ефективних методів досягнення стабілізації перебігу хвороби та розробка нових комплексних методів лікування є вкрай актуальною і надалі.

З віком, для пацієнтів стає типовою поліморбідність, яка, у свою чергу, нерідко призводить до помилкового трактування симптомів супутнього ХОЗЛ як погіршення проявів основної, серцево-судинної патології. Саме тому пошук нових діагностичних маркерів, розробка нових критеріїв своєчасної діагностики ХОЗЛ на основі глибшого вивчення патогенетичних механізмів; багатофакторний підхід до розуміння перебігу, діагностики нозологій, а в подальшому - до лікування та профілактики, - може повноцінно і максимально ефективно

забезпечити своєчасне виявлення та належну корекцію відхилень основних показників здоров'я пацієнтів.

Лікування пацієнтів з декількома патологіями має бути максимально індивідуалізованим. Підбір ефективних та безпечних терапевтичних схем при ХОЗЛ та ІХС потребує високоселективних, іноді - дороговартісних препаратів, які не призводитимуть до погіршення супутніх станів.

У зв'язку з цим дисертаційна робота Чобану Ярослава Васильовича, яка присвячена з'ясуванню клінічних і патогенетичних особливостей поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця, пошуку шляхів їх корекції, є актуальною та не викликає сумнівів як у науковому, теоретичному, так і у практичному аспектах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Проведене дисертаційне дослідження здобувача є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету «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» (№ 0120U101550).

Тема дисертаційної роботи «Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця: запальні та протизапальні механізми, метаболізм оксиду азоту та їх медикаментозна корекція» затверджена Вченою радою Буковинського державного медичного університету (протокол №2 від 17.10.2019).

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

Дослідження, проведене дисертантом, розкриває взаємозв'язки між ХОЗЛ та ІХС, особливо у пацієнтів у яких ХОЗЛ розвивався на фоні вже існуючої ІХС. Встановлено, що ця коморбідність супроводжується більш вираженою симптоматикою обох захворювань, а також суттєвішими проявами дихальної недостатності. Досліджено вплив цих захворювань на якість життя, підкреслено суттєве її погіршення у випадку комбінованої патології.

З'ясовано, що поєднаний перебіг ІХС та ХОЗЛ супроводжувався збільшенням розмірів правих відділів серця та більш вираженими проявами гіперліпідемії, низькоінтенсивного системного запалення, ендотеліальної дисфункції у хворих. Досліджено особливості вмісту у крові сучасного маркера легеневої патології – сиртуїну-1 - залежно від тривалості захворювання, наявності легневих ускладнень і показано, що він може бути використаний у майбутньому як чутливий маркер для прогнозування перебігу ХОЗЛ.

Дослідження продемонструвало ефективність препарату мельдонію у комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ та ІХС. Застосування терапевтичної схеми, яка включала мельдоній, призвело до помітного зменшення клінічних проявів обох захворювань та суттєвого покращення якості життя хворих.

Відзначено позитивні тенденції в напрямку покращення ехокардіоскопічних параметрів серця та ФЗД. Також спостерігалася нормалізація показників ліпідограми (зокрема рівня холестерину, ЛПНЩ та ЛПВЩ), зменшення вираженості проявів ендотеліальної дисфункції і низькоінтенсивного системного запалення.

Нові науково обґрунтовані теоретичні та практичні результати проведених здобувачем досліджень. Отримані результати дисертаційного дослідження відзначаються теоретичною

значимістю, що виявляється у розробці способу належної оцінки перебігу ХОЗЛ у пацієнтів із ІХС віком понад 40 років. Цей підхід надає можливість медичним фахівцям вирішувати проблему гіподіагностики ХОЗЛ через подібність клінічних симптомів. Доцільність визначення рівня SIRT1 у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ІХС, а також його використання як маркера тяжкості та фактора прогнозування, робить отримані дані істотним внеском у розуміння механізмів цих захворювань.

Практичне значення отриманих результатів полягає в розробці комплексу діагностичних і лікувальних заходів для пацієнтів із поєднаною патологією. Розроблені підходи дозволяють персоналізувати лікування та забезпечити оптимальні терапевтичні стратегії для хворих із ХОЗЛ та ІХС. Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну роботу лікувально-профілактичних закладів України (КНП «Герцаївська ЦРЛ», КНП «Міська клінічна лікарня №3», КНП «Золочівська ЦРЛ», КНП «Заліщицький ЦПМСД», КНП «Герцаївський ЦПМСД», ОКНП «Чернівецька ЛШМД», КНП «Центральна міська клінічна лікарня»).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Здобувач Чобану Ярослав Васильович особисто провів наукове дослідження, що стало фундаментом для його дисертаційної роботи. Робота є самостійним науковим внеском автора. У ході дослідження він виконав патентно-інформаційний пошук, проаналізував сучасну наукову літературу з обраної теми, провів клінічне обстеження та спостереження за 90 хворими, а також обстеження 20 осіб контрольної групи. Самостійно виконав анкетування пацієнтів, створив електронну базу даних та провів статистичний аналіз результатів.

Ярослав Васильович самостійно написав всі розділи дисертації, включаючи висновки та практичні рекомендації, і забезпечив їх впровадження в практику. Він також підготував всі наукові публікації і рукопис дисертації. Важливо відзначити, що здобувач не застосовував запозичення ідей чи розробок інших авторів у своїх публікаціях і конфлікти інтересів відсутні. Загальний обсяг досліджень, використані методи та результати статистичної обробки даних, представлені здобувачем, свідчать про обґрунтованість та достовірність основних положень дисертації.

Висновки, які висунув автор дисертаційної роботи, відповідають поставленим завданням, логічно пов'язані з результатами його власних клінічних досліджень. Вони сформульовані лаконічно, вірно та повністю відображають суть, наукову новизну, теоретичну і практичну значимість дисертаційної роботи.

Оцінка змісту, оформлення і обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.

Дисертація викладена на 241 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, 6 розділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури, який містить 272 джерел (33 кирилицею і 239 латиницею) та 9-х додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 198 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 70 таблицями, 29 рисунками.

Анотація (українською та англійською мовами) у якій у стислій формі викладено актуальність теми дисертації, мету й завдання роботи, застосовані методи дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

Вступ побудований за традиційною схемою: актуальність теми, зв'язок з науковими програмами, планами і темами, мета і завдання дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукова новизна і

практичне значення отриманих результатів, апробація та публікації результатів дослідження. Автор обґрунтував актуальність теми дисертації та доцільність проведення цього дослідження, розділ написаний чітко, послідовно, переконливо. Матеріали дисертації містять наукову новизну, результати досліджень становлять значне клініко-практичне значення. Сформульований дисертантом висновок підкреслює актуальність обраної теми та дає обґрунтування й напрямки для проведення власних досліджень.

У 1 розділі «Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: особливості поєданого перебігу. Сучасний стан проблеми (Огляд літератури)», який займає 32 сторінки дисертант провів широкий літературний пошук, повністю висвітлив сучасну наукову інформацію щодо досліджуваних патологій. В цьому розділі автором вміло вказано невирішені проблеми досліджуваної патології. Проведене дисертантом дослідження даних сучасної наукової літератури вказує на його професіоналізм та глибоке розуміння складності досліджуваної проблеми як із теоретичної, так із практичної сторони. Зауваження до розділу: при описі методик, лікування та діагностики слід у більшому об'ємі використовувати літературні джерела за останні 5 років; в окремих місцях у дужках зазначено занадто велику кількість авторів.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження», викладеному автором на 29 сторінках представлено дизайн і програму дослідження. Відразу хочу вказати, що пошукувачем чітко приведено критерії верифікації діагнозу, згідно діючих нормативних державних документів. Автором ретельно висвітлений дизайн дослідження, критерії відбору пацієнтів, розподіл хворих за групами та підгрупами дослідження, що значно покращує розуміння суті дисертації та полегшує роботу рецензента. Розділ містить 5 підрозділів. Подана клінічна характеристика обстежуваних хворих, прописується вимоги

біомедичної етики. Матеріал викладений в доступній для сприйняття формі. Описані застосовувані методики досліджень оцінки впливу ішемічної хвороби серця на клініко-лабораторний перебіг ХОЗЛ. Детально описані методики клінічних, інструментальних і лабораторних досліджень. Всі застосовані методики є сучасними та інформативними.

Розділ 3 «Клініко – функціональні параметри дихальної системи у пацієнтів з ізольованим перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому, а також їх поєднаному перебігу» складається з 3-х підрозділів та займає 21 сторінку тексту. У підрозділі 3.1. автором проводиться загальна характеристика клінічних проявів ураження дихальної системи у пацієнтів обстежуваних груп. У підрозділі 3.2 описані дані анкетування щодо стану дихальної системи у пацієнтів обстежуваних груп. Підрозділ 3.3 присвячений дослідженню функції зовнішнього дихання у пацієнтів обстежуваних груп.

Розділ 4 «Клініко – функціональні параметри серцево - судинної системи у пацієнтів з ізольованим перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому, а також їх поєднаному перебігу» складається з 2-х підрозділів та займає 15 сторінок тексту. Присвячений загальній характеристиці клінічних проявів ураження серцево – судинної системи та аналізу структурно-функціонального стану серця у пацієнтів обстежуваних груп.

Розділ 5 «Аналіз показників ліпідограми, маркерів ендотеліальної дисфункції, системного запалення та сиртуїну-1 при хронічному обструктивному захворюванні легень, хронічному коронарному синдромі та їх поєднанню» складається з 6-х підрозділів викладених на 30 сторінках. У розділі вивчені зміни ліпідограми у пацієнтів обстежуваних груп, наведені особливості перебігу ХОЗЛ, ХКС та їх поєднання залежно від рівня високочутливого СРП, було оцінено

рівень ендотеліальної синтази у пацієнтів обстежуваних груп, оцінено рівень сиртуїну-1 як прогностичного маркера у пацієнтів з ХОЗЛ, ХКС та їх поєднанням та вивчено кореляційні зв'язки високочутливого СРП, ендотеліальної синтази та сиртуїну-1 .

У розділі 6 «Можливості терапевтичної корекції хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в поєднанні з хронічним коронарним синдромом» який викладений на 19 сторінках було проведено порівняння ефективності лікування ХОЗЛ в поєднанні з ХКС стандартною терапією та з додаванням мельдонію до стандартної терапії. В якості обґрунтування доцільності застосування мельдонію дисертант наводить той факт, що, за даними літератури, препарат регулює ряд метаболічних процесів, зокрема, тканинного дихання і обміну жирних кислот; має виражені антиоксидантні властивості та здатен зменшити окиснювальний стрес, що сприяє зменшенню токсичних продуктів метаболізму і вільних радикалів, усуненню прооксидантно-антиоксидантних розладів та обмеженню розвитку і прогресування ЕД та зумовлених нею патофізіологічних процесів. Показано ефективність застосування схеми лікування з додатковим призначенням мельдонію до стандартної терапії пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні з ХКС, що продемонструвало суттєвіше покращення якості життя, тренди до покращення функції зовнішнього дихання та структурного функціонального стану серця, нормалізація показників ліпідограми (холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди), зниження рівня ендотеліальної синтази, високочутливого СРП, вищий рівень сиртуїну-1 у хворих основної групи.

Результати роботи об'єктивізовані багатим цифровим матеріалом, представленим у вигляді таблиць та рисунків. В кінці кожного розділу представлені узагальнюючі дані та наведені публікації, у яких відображені результати досліджень.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження»

стисло викладено структуру дисертації та отриманих власних даних. Варто відзначити, що принципових недоліків у визначенні мети й завдань дисертаційного дослідження, методології їх виконання та узагальнення результатів, формулюванні наукової новизни, практичного значення та висновків немає, а незначні помилки не зменшують цінності роботи. Висновки ґрунтуються на отриманих результатах проведеного дослідження, логічно випливають із змісту роботи, є об'єктивними, відповідають поставленим завданням і містять наукову новизну. Практичні рекомендації розроблено, апробовано, впроваджено у роботу ряду лікувально-профілактичних закладів України. Чіткість їх формулювання, простота використання, відсутність потреби у вагомих фінансових затратах дозволяє пропонувати їх для подальшого впровадження у практику охорони здоров'я.

Дисертація написана доступно та читається із зацікавленістю. Табличні дані підтверджені статистичною обробкою із зазначенням вірогідності відмінностей. Подані в таблицях числові дані не дублюються рисунками.

Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій.

Основні положення дисертації відображено в друкованих працях в повному обсязі. Матеріали дисертації викладені в 13 наукових працях, з яких – 4 статі у наукових фахових виданнях, які визначені МОН України та які входять у наукометричні бази даних, 9 публікацій у збірниках наукових праць та матеріалах конференцій, також результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну роботу низки лікувально-профілактичних закладів України (КНП «Герцаївська ЦРЛ», КНП «Міська клінічна лікарня №3», КНП «Золочівська ЦРЛ», КНП «Заліщицький ЦПМСД», КНП «Герцаївський ЦПМСД», ОКНП

«Чернівецька ЛШМД», КНП «Центральна міська клінічна лікарня»).
Матеріали дисертаційної роботи використовуються на практичних заняттях та в лекційному курсі кафедрами терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.

Результати дисертаційного дослідження вирішують важливе науково-практичне завдання сучасної медицини. Автор Чобану Ярослав Васильович особисто визначив мету своєї роботи, сформулював основні завдання та вибрав відповідні методи дослідження. Проведений аналіз сучасної наукової літератури за темою дисертації підкреслює глибоке розуміння обраної проблематики та важливості дослідження в цьому контексті. В ході дослідження було виконано повний спектр обстежень, включаючи опитування, клінічні, інструментальні та лабораторні обстеження в рамках обраної теми дисертаційного дослідження. Здійснена статистична обробка результатів свідчить про науковий та методологічний підхід до аналізу отриманих даних. Дисертантом особисто розроблено методику лікувально-діагностичних заходів щодо ведення пацієнтів з ІХС та ХОЗЛ. Самостійно написані всі розділи дисертації.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

Після проведення перевірки та аналізу матеріалів дисертації виявлено відсутність ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації. Автор ретельно дотримувався етичних норм та наукових стандартів під час підготовки дисертації. Текст,

представлений у дисертації Чобану Ярослава Васильовича є оригінальним і відображає особистий науковий внесок автора у вибрану тему дослідження. Публікації, пов'язані з його темою, також не містять академічного плагіату. Унікальність дисертаційної роботи Чобану Ярослава Васильовича станом на 21.11.2023 року становить 88,5%. Порушень академічної доброчесності не виявлено (Довідка комісії про проведення первинної експертизи на наявність плагіату Буковинського державного медичного університету, підписана головою Комісії).

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертаційна робота здобувача Чобану Ярослава Васильовича на тему: «Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця: запальні та протизапальні механізми, метаболізм оксиду азоту та їх медикаментозна корекція» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина повністю відповідає паспорту спеціальності «Медицина». Дисертаційна робота повністю відповідає профілю одноразової спеціальної вченої ради.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає. Матеріали дослідження проаналізовані адекватно, викладені цілісно, оформлені вкрай акуратно. Проте, під час її аналізу виявлено декілька недоліків та зауважень, наведених вище по ходу аналізу. У роботі також зустрічаються поодинокі стилістичні та пунктуаційні помилки. Слід не вживати термінів «базова» терапія (базисна), «стадія ХОЗЛ» (ступінь порушення прохідності дихальних шляхів/ступінь бронхообструкції). Окремі таблиці є досить обширними та перевантаженими цифровим матеріалом, що певною мірою ускладнює їх сприйняття. Вищезазначені зауваження не стосуються суті та методології роботи, не впливають на її наукове і практичне значення.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли такі запитання, що виносяться на наукову дискусію:

1. Яку базисну терапію ХОЗЛ отримували пацієнти до поступлення в стаціонар? Чому на вашу думку була невідповідність амбулаторного базового лікування сучасним національним та глобальним (GOLD) рекомендаціям? І чи змінилась ситуація в цьому плані після 27.10.2022, коли вступив в дію Наказ МОЗ України №1931?
2. Чим різнився спектр призначень препаратів базисної терапії ХОЗЛ у пацієнтів з ІХС?
3. За рахунок яких саме доменів шкали Святого Георга відбувається зниження якості життя при поєднанні ХОЗЛ та ІХС? І, власне, на які характеристики домінують впливає пропонована Вами комплексна терапія з використанням мельдонію?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

За актуальністю, методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їхньої достовірності та повнотою викладу у публікаціях, дисертаційна робота здобувача Чобану Ярослава Васильовича на тему: «Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця: запальні та протизапальні механізми, метаболізм оксиду азоту та їх медикаментозна корекція» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина цілком відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 р. № 502 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12 січня 2017 № 40 та Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 №44 « Про затвердження порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової

спеціалізованої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – охорона здоров'я та спеціальністю 222 - Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри фтизіатрії і

пульмонології з курсом професійних хвороб,

Івано-Франківського національного медичного університету,

Заслужений діяч науки і техніки України,

д.мед.н., професор

Микола Островський

