

## РЕЦЕНЗІЯ

завідувачки кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора **Хухліної Оксани Святославівни** на дисертацію аспіранта кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб **Галицької Валерії Олександрівни** на тему **«Діагностика та диференційоване лікування поєднаного перебігу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2»**, представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.078 Буковинського державного медичного університету МОЗ України, що утворена згідно з наказом ректора закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету № 22/Д від 30.04.2024 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ №12 від 25.04.2024 р. з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### **Актуальність теми дисертаційної роботи**

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальна астма (БА) є поширеними гетерогенними хронічними респіраторними захворюваннями, що можуть співіснувати у більше 25% випадків ХОЗЛ та БА. Більшість досліджень констатують посилення тягарю симптомів та погіршення прогнозу при їх поєднаному перебігу, результатом чого є ріст економічних витрат та посилення навантаження на систему охорони здоров'я і медичні заклади на всіх рівнях, адже такі пацієнти є частішими споживачами медичних послуг. Все це зумовлює важливість подальшого вивчення різних фенотипів та ендотипів ХОЗЛ, БА та їх поєднаного перебігу, формування алгоритму їх діагностики та менеджменту на основі індивідуалізованого підходу, особливо за умови коморбідного цукрового діабету 2 типу (ЦД2), частота виникнення якого при вищезгаданій поєднаній патології сягає 30%. У пульмонологічній практиці є гостра необхідність у пошуку біомаркерів та їх найкращої комбінації, які б дозволили віддиференціювати дану когорту пацієнтів, зменшити гіпо- та гіпердіагностику, і в подальшому коректно призначити лікування з меншим ризиком виникнення побічних ефектів та контролювати перебіг захворювання.

Згідно з настановою GINA 2022, базисна терапія поєднаного перебігу ХОЗЛ та БА включає агоністи  $\beta_2$ -адренорецепторів тривалої дії (БАТД) та

інгаляційні кортикостероїди (ІКС), яка призначається за неефективності шляхом ескалації, як і при БА. Окрім лікування власне загострень, часте виникнення яких спричиняє прискорене щорічне зниження  $ОФВ_1$  та асоціюється з виживаністю пацієнтів з ХОЗЛ, важливо приділяти увагу і попередженню їх виникнення, зокрема впливаючи на хронічне системне запалення, оксидативний стрес, ліпідний обмін, інсулінорезистентність та ендотеліальну дисфункцію. Малодослідженим залишається питання про ефективність додаткового застосування з цією метою статинів та комплексу легеневої реабілітації. Слід також враховувати, що високі дози (більше 40 мг) статинів мають діабетогенну дію, тому актуальність дослідження особливостей тактики лікування пацієнтів за такої коморбідності визначна.

Враховуючи вище викладене, дисертаційну роботу Галицької Валерії Олександрівни безумовно слід вважати актуальною та своєчасною.

### **Зв'язок теми дисертації з науковими програмами**

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом комплексної 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 серцевосудинних та бронхообструктивних захворювань, ураженням опорно-рухового апарату та хронічними дерматозами» (номер держреєстрації 0120U101550). Автор є виконавцем фрагмента НДР.

### **Обґрунтованість та достовірність положень, висновків і рекомендацій**

Дисертаційна робота В.О. Галицької є завершеною науковою працею, що присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування хворих на поєднаний перебіг БА та ХОЗЛ із супутнім ЦД2 шляхом аналізу результатів клініко-інструментальних та лабораторних досліджень у динаміці лікування.

Для реалізації мети було обстежено 128 хворих, з них 25 хворих на ХОЗЛ, 23 – на БА, 25 пацієнтів із поєднаним перебігом БА та ХОЗЛ, 33 пацієнти із поєднаним перебігом БА та ХОЗЛ та ЦД2, 22 – з ЦД2 та 25 практично здорових добровольців. Методологія дослідження відповідає поставленим завданням та не суперечить нормам біоетики.

Обсяг клінічного матеріалу є достатнім для обґрунтування та аргументації отриманих результатів, достовірність яких не викликає сумнівів. Висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на даних, отриманих в ході виконання дослідження, є достатньо аргументованими та логічно пов'язаними з сутністю роботи.

Автором реалізовані мета і 4 завдання дослідження, та надано рекомендації щодо удосконалення діагностики та оптимізації лікування хворих на поєднаний перебіг БА та ХОЗЛ із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Використаний математичний аналіз об'єктивізує висновки дослідження в умовах порівняння власних кількісних даних за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні та дисперсійного аналізу з застосуванням критерію Краскела-Уолліса. Для оцінки кількісних змін у динаміці лікування використовували непараметричний парний T-критерій Вілкоксона. Кореляційний аналіз виконували з оцінкою коефіцієнту кореляції рангів Спірмена.

### **Новизна основних наукових положень та одержаних результатів дослідження**

У дисертаційній роботі В.О. Галицької доповнено наукові дані про істотнішу вираженість симптомів, нижчу якість життя пацієнтів при поєднаному перебігу ХОЗЛ, БА та ЦД2, а також є притаманними вищий ІМТ та рівень вісцерального жиру, нижча толерантність до субмаксимального навантаження, гірший прогноз та тяжкість перебігу захворювання за індексом BODE. Також виявлено, що за коморбідного перебігу БА та ХОЗЛ з ЦД2 відзначались більш виражені порушення вуглеводного обміну, дисліпідемія,

збільшення протеолітичної активності крові, зниження фібринолітичної активності плазми крові, більш виражені системне запалення, оксидативний стрес та ендотеліальна дисфункція.

Вперше встановлені статистично значущі кореляції між вмістом у крові sCD14 та вмістом в крові інсуліну, вмістом у крові sCD14 і ХС ЛПВЩ. Додатково було встановлено асоціації ТГІ з НОМА-IR, QUICKI, OFV<sub>1</sub>, ФЖЄЛ, OFV<sub>1</sub>/ФЖЄЛ, повільною ЖЄЛ, а також зв'язок між часткою (%) жиру, рівнем вісцерального жиру з OFV<sub>1</sub>, ФЖЄЛ, повільною ЖЄЛ.

Встановлено, що додавання до потрійної базисної терапії розувастатину у дозі 10 мг 1 раз на добу тривалістю один місяць та комплексу легеневої реабілітації пацієнтам із коморбідним перебігом БА, ХОЗЛ та ЦД2 є ефективним і призводить до зменшення вираженості задишки, покращення контролю симптомів та підвищення якості життя, підвищення витривалості до субмаксимального навантаження, зниження індексу BODE, зниження % жиру тіла та рівня вісцерального жиру, оптимізації ліпідного спектру крові, зниження інтенсивності оксидативного стресу та системного запалення з відновленням функціонального стану ендотелію.

### **Теоретичне і практичне значення результатів дослідження**

Теоретичне значення отриманих в представленій роботі результатів дозволяє розширити інформаційне поле застосування нових стратегій для підвищення ефективності лікування пацієнтів із поєднаним перебігом БА, ХОЗЛ із ЦД2. Інтеграція різних методів має на меті не лише покращення якості життя хворих, але й зменшення ризику прогресування БА, ХОЗЛ та підвищення ефективності терапії у цій особливій категорії пацієнтів.

Новаторські наукові положення, які висвітлені у дисертаційній роботі, є готовими до впровадження і вже впроваджені в практику клінічної медицини. Дослідниця розробила та обґрунтувала використання комплексної терапії для хворих на БА та ХОЗЛ із супутнім ЦД2, спрямованої на оптимізацію ліпідного

спектру крові з метою покращення функції зовнішнього дихання, якості життя, загального стану пацієнтів.

Додатково здобувачкою було використано у роботі та рекомендовано використовувати у закладах практичної охорони здоров'я опитувальники ACQ, SAT-тест, респіраторний опитувальник шпиталю святого Георгія (SGRQ) та SF-36 для контролю над захворюванням та оцінки якості життя пацієнтів, показники системного запалення (НЛС, ІСІЗ, ІСЗВ, СРБ, sCD14), оксидативного стресу (8-ізопростан), функції ендотелію при коморбідному перебігу БА, ХОЗЛ та ЦД2.

### **Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності**

Дисертантка ефективно проаналізувала доступні вітчизняні та іноземні літературні джерела за темою дисертаційного дослідження. Під час реалізації дисертаційної роботи Галицької В.О. успішно виконані всі поставлені завдання наукового дослідження, а обрана методологія дослідження була вибрана належним чином. Це сприяло досягненню відповідних результатів та формулюванню висновків та практичних рекомендацій. Упродовж проведення дослідження авторка освоїла необхідні методи лабораторно-інструментальних досліджень, строго дотримуючись встановлених стандартів. Під час аналізу дисертаційної роботи Галицької В.О. виявлено, що результати дослідження відповідають поставленим завданням та меті роботи. У ході реалізації дисертаційного дослідження вона продемонструвала глибоке розуміння основних принципів наукової роботи та здатність аналізу отриманих результатів.

### **Апробація та впровадження результатів дисертації**

Результати дисертаційної роботи В.О. Галицької повністю висвітлені у ліцензованих наукових виданнях та матеріалах науково-практичних

конференцій. Зокрема, за темою дисертації видано 12 друкованих праць, з яких 4 статті у наукових фахових виданнях України (1 з них – в журналі, що належить до міжнародної науково-метричної бази SCOPUS), 8 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій. Основні результати дисертаційного дослідження впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України, зокрема ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КНП «Центральна міська клінічна лікарня» ЧМР, КНП «Хотинська багатoproфільна лікарня», КНП «Снятинська багатoproфільна лікарня», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», в науково-педагогічний процес Буковинського державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, що підтверджено відповідними актами впровадженнь.

### **Оцінка змісту дисертації та її завершеності в цілому**

Дисертаційна робота викладена на 228 сторінках, ілюстрована 21 таблицею та 31 рисунком. Дисертація включає анотацію, вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Список літератури містить 317 літературних джерел, з яких 21 джерело кирилицею та 296 – латиницею.

В анотації дисертації представлено стислий виклад основних положень дисертаційної роботи українською та англійською мовами. У вступі підкреслено актуальність обраної теми. Мета дослідження сформульована чітко та лаконічно, а поставлені завдання дозволяють логічно та послідовно реалізовувати мету роботи.

Розділ 1 «Особливості поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та цукрового діабету типу 2» (огляд літератури) складається з чотирьох підрозділів, у яких наведено теоретичне

узагальнення сучасного стану проблеми поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та цукрового діабету типу 2, проблем гіпер- та гіподіагностики, описано відомі патогенетичні механізми розвитку та прогресування, викладено основні напрямки лікування, в тому числі невирішені питання застосування статинів та легеневої реабілітації у даної когорти пацієнтів.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» (20 сторінок) представлений у вигляді двох підрозділів та чотирьох підпунктів. У цьому фрагменті дисертації наведено детальний опис дизайну дослідження, клінічної характеристика хворих, включених у дослідження, сформульовано критерії включення та виключення, перелік клініко-лабораторних, інструментальних методик, використаних у дослідженні, вказано інформацію стосовно основних статистичних інструментів, що використовувались в роботі для систематизації даних. Матеріали та методи відповідають меті та завданням дослідження, а також не порушують принципи біоетики.

Розділ 3 «Особливості клінічного перебігу при коморбідному поєднанні бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2» (18 сторінок) складається з 3 підрозділів, в яких детально описані відмінності клінічних проявів, показників якості життя, показників спірографії та біоімпедансометрії, толерантності до фізичного навантаження та індексу BODE у хворих за поєданого перебігу БА та ХОЗЛ із ЦД 2 при порівнянні з пацієнтами з хронічним обструктивним захворюванням легень, бронхіальною астмою та поєднаним перебігом БА та ХОЗЛ.

Розділ 4 «Аналіз показників вуглеводного та ліпідного обмінів, маркерів активності запалення, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, протеолітичної та фібринолітичної активностей плазми крові за коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та цукрового діабету типу 2» (24 сторінки) складається з 7 підрозділів. У цьому фрагменті детально проаналізовані та описані отримані показники вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові, протеолітичну та фібринолітичну активності плазми крові, інтегральні гематологічні маркери активності запалення, sCD14,

функціональний стан ендотелію, кореляційні зв'язки між даними спірометрії, біоімпедансометрії та індексами інсулінорезистентності.

Розділ 5 «Ефективність застосування розувастатину та легеневої реабілітації у пацієнтів із поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2» (19 сторінок) включає інформацію, що обґрунтовує застосування у комплексній терапії розувастатину та комплексу легеневої реабілітації у пацієнтів із коморбідним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та супутнім цукровим діабетом типу 2.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» (24 сторінки) присвячений детальному поясненню отриманих автором даних, їх зв'язку з результатами, наявними в сучасних джерелах літератури. У цьому розділі також наведено особистий погляд дисертантки на проблему дослідження, що демонструє, в тому числі, її наукову кваліфікацію.

Висновки складаються з шести пунктів, кожен з яких є лаконічним, змістовним, чітко аргументованим. Отримані висновки резюмують результат роботи та повністю відповідають поставленій меті та задачам дослідження. Практичні рекомендації стисло відображають основні результати дослідження, сформульовані чітко та конкретно, можуть бути застосованими в клінічну практику на різних рівнях надання медичної допомоги. Список використаних джерел оформлений відповідно до встановлених вимог. Посилання оформлені в стилі Ванкувер.

### **Повнота викладу основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій та одержаних результатів в публікаціях**

За матеріалами дисертації В.О. Галицькою надруковано чотири статті у наукових фахових виданнях України, одна з яких – в українському журналі, що належить до міжнародної науково-метричної бази (SCOPUS) і 8 тез доповідей, опублікованих у матеріалах наукових конференцій та конгресів. Аналіз опублікованих робіт свідчить про повне оприлюднення результатів дисертації, висновків та практичних рекомендацій.



## **Рекомендації щодо використання результатів дослідження**

Отримані результати дисертаційного дослідження можуть використовуватись у клінічній практиці в терапевтичній, пульмонологічній, ендокринологічній клініках, уже успішно впроваджені дисертанткою в лікувально-діагностичний процес в медичних установах різних областей України та у навчальний процес закладів вищої освіти. Результати дослідження В.О. Галицької є рекомендованими до впровадження в клінічну практику з метою оптимізації діагностики та лікування пацієнтів із поєднаним перебігом БА, ХОЗЛ за коморбідного цукрового діабету типу 2.

## **Зауваження, пропозиції та недоліки щодо змісту і оформлення дисертації**

Дисертація В.О. Галицької є патогенетично обґрунтованою, клінічно орієнтованою роботою, що реалізує вірно поставлену мету і завдання, виконаною на високому методичному рівні, з відповідним завданням дослідження статистичним апаратом із побудовою методичного підходу до діагностики і лікування пацієнтів з поєднаним перебігом БА, ХОЗЛ та супутнім цукровим діабетом типу 2. У роботі виявлено окремі незначні стилістичні огріхи, деяка переобтяженість таблицями, що не впливає на позитивну оцінку і не знижує наукової і методичної цінності.

**У плані наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:**

1. Чому, на вашу думку, найнижчі показники ОФВ1 спостерігалися у пацієнтів із поєднаним перебігом бронхіальної астми, ХОЗЛ та ЦД2 у порівнянні з ізольованим ХОЗЛ та за поєданого перебігу бронхіальної астми, ХОЗЛ без коморбідного ЦД2 типу? Які патофізіологічні механізми залучені в процес прогресування ХОЗЛ за цих умов?

2. Які фактори ризику розвитку поєданого перебігу бронхіальної астми та ХОЗЛ?

3. Яку роль відіграє дисліпідемія у розвитку та прогресуванні поєданого перебігу БА та ХОЗЛ у хворих на ЦД2? Яка патофізіологічна основа доцільності контролю ліпідного спектру крові у пацієнтів цієї категорії?

### **Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

За результатами перевірки матеріалів дисертації В.О. Галицької можна стверджувати, що у ній відсутні ознаки академічного плагіату, не виявлено маніпуляцій з алфавітом, пробілами чи прихованим текстом. Рукопис дисертації було перевірено на наявність можливих порушень правил академічної доброчесності за допомогою сертифікованого програмного забезпечення «Unichesk» комісією Буковинського державного медичного університету: оригінальність тексту дисертаційної роботи склала 96,1%. Наявні співпадіння відповідають власним публікаціям, загальноживаним термінам і фразам, всі цитовані фрази містять посилання на відповідні першоджерела. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспірантки, текст дисертації є оригінальним.

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Галицької В.О. на тему «Діагностика та диференційоване лікування поєданого перебігу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Г.Я. Ступницької та подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, що містить новітні наукові положення, обґрунтовані отриманими результатами, які розв'язують важливу наукову задачу медицини – встановлення закономірностей поєданого перебігу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2 із оптимізацією їх діагностики та лікування. Представлена до захисту дисертаційна робота Галицької В.О. на здобуття наукового ступеня доктора філософії, оформлена відповідно до наказу

Міністерства освіти і науки України №40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та відповідає вимогам п. 6 Постанови Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 року «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а Галицька Валерія Олександрівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:

Завідувачка кафедри внутрішньої медицини,

клінічної фармакології та професійних хвороб

Буковинського державного медичного університету

доктор медичних наук, професор

Оксана ХУХЛІНА

