

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувачки кафедри внутрішньої медицини ВДНЗ «Ужгородський державний університет», доктора медичних наук, професора Товт-Коршинської Маріанни Іванівни на дисертаційну роботу аспіранта кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Галицької Валерії Олександрівни «Діагностика та диференційоване лікування поєданого 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 року 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 дисертаційного дослідження

За даними ВООЗ щороку 17 млн людей помирають від неінфекційних захворювань, левову частку з яких становлять хронічні респіраторні захворювання, 70% смертей яких могли бути попереджені або відтерміновані шляхом усунення ризиків.

Тривалий час астма-ХОЗЛ перехрест (АХП) вважали окремим синдромом (ACOS), проте в останньому спільному проекті GINA та GOLD наголошують, що бронхіальна астма (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є різними захворюваннями, які можуть співіснувати в одного пацієнта. Важливість діагностики та виділення даної групи пацієнтів серед тільки ХОЗЛ та тільки БА полягає у тому, що за рекомендаціями спільного проекту GINA та GOLD 2017, початкове лікування цих пацієнтів має включати інгаляційні кортикостероїди (ІКС), як і при БА, хоча для пацієнтів із ХОЗЛ ІКС призначають на важчих стадіях за наявності певних показів, пам'ятаючи, що застосування

комбінації холінолітика та β_2 -агоніста пролонгованої дії було пов'язане зі зниженням на 8% частоти першого помірною або тяжкого загострення ХОЗЛ і 20% зниженням частоти першої госпіталізації з пневмонією, порівняно з ІКС+ β_2 -агоніст тривалої дії. У доступних на сьогоднішній день даних спостерігаються суперечності стосовно особливостей перебігу астма-ХОЗЛ перехресту, хоча більшість стверджують про більш ранній початок ніж при ХОЗЛ, більшу вираженість симптомів, частіші загострення та госпіталізації ніж при лише ХОЗЛ та лише БА, а тому і швидше щорічне падіння функції легень за умови отримання невідповідного базисного лікування. Ще менше рекомендацій стосовно оптимального менеджменту пацієнтів з АХП та супутніми метаболічними порушеннями, зокрема цукрового діабету 2 типу (ЦД2), що обґрунтовує актуальність пошуку в цьому напрямку та подальші дослідження.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами

Дисертація 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 серцево-судинних та бронхообструктивних захворювань, ураженням опорно-рухового апарату та хронічними дерматозами", (номер держреєстрації 0120U101550). Автор – виконавець фрагмента НДР.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна, повнота викладу в опублікованих працях

Здобувачкою проведено глибокий інформаційно-патентний пошук і детально проаналізована наукова література, опублікована переважно за останні 10 років. Дисертаційне дослідження Галицької Валерії Олександрівни виконано на сучасному науковому рівні та достатньому досліджуваному матеріалі, адже

було обстежено 106 пацієнтів із бронхообструкцією з розподілом на такі групи: 25 з ХОЗЛ, 23 з БА, 25 з астма-ХОЗЛ перехрестом та 33 з астма-ХОЗЛ перехрестом та супутнім цукровим діабетом 2 типу; також було обстежено 22 хворих на цукровий діабет 2 типу і сформовано контрольну групу, що включала 25 практично здорових добровольців. Комітетом з біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 1 жовтня 2020 та протокол №5 від 15 лютого 2024) встановлено, що проведені дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ та законам України згідно наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

Авторкою було сформульовано конкретну мету, а саме підвищити ефективність діагностики та лікування хворих на астма-ХОЗЛ поєднання із коморбідним цукровим діабетом 2 типу на підставі аналізу результатів клініко-інструментальних та лабораторних досліджень, а також завдання дослідження, які було вирішено в ході виконання дисертаційної роботи. Використані для цього загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, спектрофотометричні, колориметричні, імуноферментні, інструментальні та статистичні методи досліджень є цілком адекватними та високоінформативними. Подальша статистична обробка отриманих результатів була здійснена за допомогою програми Statistica 10.0 StatSoft Inc з використанням непараметричних методів оцінки і переконливо свідчить про достовірність отриманих результатів, а їх обговорення та висновки дозволяють стверджувати про достатній рівень обґрунтованості сформульованих автором наукових положень.

У результаті проведених досліджень В.О. Галицькою було доповнено наукові дані про більш виражені симптоми, нижчу якість життя пацієнтів при поєднаному перебігу ХОЗЛ, БА та ЦД2, нижчі показники ФЗД (зокрема ОФВ1 та повільна ЖЄЛ), зміни у показниках біоімпедансометрії – вищий ІМТ та рівень вісцерального жиру, а також спостерігаються нижча толерантність до субмаксимального навантаження, гірший прогноз та тяжкість перебігу захворювання за індексом BODE. Встановлено, що за коморбідного перебігу

АХП 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 було встановлено статистично достовірні кореляції між sCD14 та інсуліном, sCD14 і ЛПВЩ, а також додатково встановлено асоціації ТГП з НОМА-IR, QUICKI, ОФВ₁, ФЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ, повільною ЖЄЛ, та зв'язок між % жиру, рівнем вісцерального жиру з ОФВ₁, ФЖЄЛ, повільною ЖЄЛ.

Було вперше доведено, що додавання до потрійної базисної терапії розувастатину у дозі 10 мг 1 раз на добу тривалістю один місяць та комплексу легеневої реабілітації пацієнтам на АХП та ЦД2 є ефективним і призводить до зменшення вираженості задишки, покращення контролю симптомів та підвищення якості життя, покращення витривалості до субмаксимального навантаження, зниження індексу BODE, зниження проявів обструкції, зниження % жиру тіла та рівня вісцерального жиру, покращення ліпідного спектру крові, зниження рівня оксидативного стресу та системного запалення з покращенням ендотеліальної функції.

За результатами дисертаційної роботи опубліковано чотири статті у фахових виданнях України та одна з яких – у виданні, включеному у науково-метричну базу Scopus, віднесеному до 4-го квартилю (Q4) згідно з класифікацією SCImago Journal and Country Rank, а також 8 тез у матеріалах вітчизняних і зарубіжних з'їздів та конгресів, з яких 1 – у Європейському респіраторному журналі (European Respiratory Journal), віднесеного до 1-го квартилю (Q1) за класифікацією SCImago Journal and Country Rank та індексується у науково-метричних базах Scopus та Web of Science Core Collection. Варто зазначити, що основний зміст дисертації та її головні наукові положення, які виносяться на захист, повністю представлені в опублікованих наукових працях та доповідались на багатьох наукових конференціях (на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини», присв. 100-річчю від дня народження проф. О.І. Самсон (м. Чернівці,

15-16 квітня 2021 року); на 103-й, 104-й, 105-й підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 2022-2024 роки); 32-nd International Congress 2022 of the ERS (4-6 вересня Барселона, Іспанія); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції” (м. Чернівці, 16-17 березня 2023 року).

Первинна документація дисертантки повністю містить ретельно оброблені та узагальнені отримані результати.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертантка Галицька В.О. належним чином обрала методологію наукового дослідження. Оцінюючи рівень виконання поставленого завдання, необхідно зазначити, що особистий внесок здобувачки в отриманні наукових результатів є основним і полягає в самостійній розробці основних теоретичних та практичних положень роботи, проведенні патентно-інформаційного пошуку, аналізу доступної наукової літератури щодо даної проблеми. Весь необхідний об'єм клінічних та лабораторно-інструментальних обстежень хворих на ХОЗЛ, БА, АХП, АХП та ЦД2, ЦД2 та практично здорових осіб, виконання аналітичної обробки та узагальнення отриманих результатів виконані самостійно з дотриманням існуючих стандартів. Поставлені наукові завдання виконані на високому методологічному рівні, а дисертантка оволоділа необхідними для рівня доктора філософії компетенціями.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

У ході вирішення поставленої мети та завдань дослідження автором отримано наукові результати, що доповнюють дані про клінічно-патогенетичні особливості поєданого перебігу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та супутнього цукрового діабету типу 2,

підвищено ефективність діагностики та лікування астма-ХОЗЛ перехресту із коморбідним цукровим діабетом типу 2 на підставі проведених досліджень.

Практична цінність дисертаційної роботи полягає у тому, що здобувачкою рекомендовано використовувати опитувальники ACQ (Asthma Control Questionnaire), CAT-тест (COPD Assessment Test), респіраторний опитувальник госпіталю святого Георгія (SGRQ) та SF-36 для оцінки якості життя пацієнтів та контролю над захворюванням, індекс BODE для оцінки прогнозу та тяжкості перебігу захворювання, визначати толерантність хворих до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою, визначати показники біоімпедансометрії, ліпідного та вуглеводного обміну, системного запалення, оксидативного стресу, функції ендотелію, при поєднаному перебігу астма-ХОЗЛ перехресті та супутньому цукровому діабеті типу 2. Також автором вперше доведено, що потрійна базисна терапія з додаванням розувастатину у дозі 10 мг 1 раз на добу тривалістю один місяць та комплексу легеневої реабілітації, який включає навчання, дихальні вправи, тренування 5 разів на тиждень по 30 хв, дієтичні рекомендації та психологічну консультацію, ефективно покращує контроль симптомів та підвищує якість життя, витривалість до субмаксимального навантаження, покращує склад тіла, знижує прояви бронхіальної обструкції, покращує ліпідний спектр крові, знижує рівень оксидативного стресу та системного запалення з покращенням ендотеліальної функції.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація написана за класичною структурою та побудована відповідно до сучасних вимог, затверджених Наказом 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року, викладена на 156 сторінках основного тексту, містить 21 таблицю та 31 рисунок. Дисертаційна робота традиційно 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

використаної літератури містить 317 джерел, з яких 21 джерело кирилицею та 296 – латиницею.

В анотації стисло викладено основні наукові положення та результати дисертаційної роботи українською та англійською мовами. У вступі висвітлено актуальність обраної теми, об'єкт та предмет дослідження, особистий внесок науковця, апробацію матеріалів на конференціях. Мета дослідження сформульована чітко та лаконічно, поставлені завдання дають змогу послідовно та логічно реалізовувати мету дисертаційної роботи.

Розділ 1 «Особливості поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та цукрового діабету типу 2» викладений на 28 сторінках, складається з чотирьох підрозділів. В ньому наведено теоретичне узагальнення сучасного стану проблеми поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та цукрового діабету типу 2. Особливих зауважень немає.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» викладений на 20 сторінках, складається з двох підрозділів та чотирьох підпунктів, де міститься детальний опис дизайну дослідження, сучасних клініко-лабораторних, інструментальних, статистичних методик, які 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) містить 3 підрозділи з детально описаними відмінностями клінічних проявів, показників якості життя, показників спірографії та біоімпедансометрії, толерантності до фізичного навантаження та індексу BODE у хворих за поєднаного перебігу астма-ХОЗЛ перехресту та цукрового діабету типу 2 у порівнянні з хворими на лише хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальну астму та астма-ХОЗЛ перехрест.

Розділ 4 викладено на 24 сторінках і складається з 7 підрозділів, у яких детально проаналізовано та описано отримані показники ліпідного та

вуглеводного обміну, 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» розміщений на 19 сторінках висвітлює інформацію, яка аргументує ефективність 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 6 викладений на 24 сторінках, присвячений аналізу та узагальненню отриманих результатів дослідження та більш детальному їх поясненню, порівнянню з наявними результатами в сучасних джерелах літератури, що демонструє наукову кваліфікацію здобувачки.

Висновки складаються з 6 пунктів, які є лаконічними, змістовними, а також резюмують результат роботи та повністю відповідають поставленій меті та задачам дослідження. Практичні рекомендації сформульовані чітко та конкретно. Список використаних джерел оформлений згідно з встановленими вимогами.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Вагоме практичне значення результатів дисертаційної роботи підтверджується їх впровадженням в практику лікувально-профілактичних закладів України – 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», а також в науково-педагогічний

процес Буковинського державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Зауваження, які виникли при аналізі дисертаційної роботи, пов'язані з наявністю пунктуаційних помилок, окремих невдало оформлених граматичних конструкцій та дублювання показників з таблиць у тексті дисертації, що в цілому не впливає на теоретичне та практичне значення отриманих результатів, оскільки поставлені мета та завдання наукової праці були вирішені.

У якості дискусії дисертанту пропоную відповісти на кілька запитань.

1. У практичних рекомендаціях ви рекомендуєте у пацієнтів із АХП та ЦД2 використовувати опитувальники CAT, ACQ, SGRQ, SF-36 у комбінації з визначенням індексу БОДЕ. Чим обумовлено саме цей вибір?
2. Чому було обрано визначення sCD14 та СРБ у динаміці лікування та про що свідчить їх зниження?
3. Які ще показники функції зовнішнього дихання важливо контролювати у пацієнтів із поєднаним перебігом АХП та ЦД2?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

При перевірці матеріалів за допомогою програмного забезпечення «Unicheck» не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Рівень оригінальності дисертаційної роботи становить 96,1%, що дозволяє стверджувати про самостійність та оригінальність дисертаційної роботи, що не містить порушень академічної доброчесності.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Галицької Валерії Олександрівни на тему: «Діагностика та диференційоване лікування поєданого перебігу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2», за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, повнотою опублікування результатів дисертації, а також оригінальністю текстових даних (відсутністю порушення академічної доброчесності) відповідає вимогам п. 6 Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року №44 «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», та вимогам «Вимогам до оформлення дисертації», затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 №40, а її авторка, Галицька Валерія Олександрівна, заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувачка кафедри внутрішньої медицини

ВДНЗ «Ужгородський державний університет»

доктор медичних наук, професор

Маріанна ТОВТ-КОРШИНСЬКА

