

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету Галицької Валерії Олександрівни на тему «Діагностика та диференційоване лікування поєданого перебігу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2», на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

ВИТЯГ

із протоколу спільного засідання наукової комісії і кафедр: *пропедевтики внутрішніх хвороб; фтизіатрії та пульмонології; внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб; внутрішньої медицини* Буковинського державного медичного університету від 15.04.2024 року.

Присутні:

Голова засідання: проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи та міжнародних зв'язків, д.мед.н., професор Савка І.Г.

д.мед.н., професор, Тодоріко Л.Д.,
д.мед.н., професор Хухліна О.С.,
д.мед.н., професор Ілащук Т.О.,
д.мед.н., професор Федів О.І.,
д.мед.н., професор Ступницька Г.Я.,
д.мед.н., професор Присяжнюк В.П.,
д.мед.н., доцент Васюк В.Л.,
к.мед.н., доцент Бобкович К.О.,
к.мед.н., доцент Лукашевич І.В.,
к.мед.н., доцент Глубоченко О.В.,
к.мед.н., доцент Окіпняк І.В.,
к.мед.н., доцент Доголіч О.І.,
к.мед.н., доцент Микитюк О.П.,
к.мед.н., доцент Бачук-Понич Н.В.,
к.мед.н., доцент Сем'янів І.О.,
к.мед.н., доцент Гараздюк І.В.,
к.мед.н., доцент Кулачек В.Т.,
к.мед.н., доцент Присяжнюк І.В.,
к.мед.н., асистент Чернецька Н.В.,
к.мед.н., асистент Букач О.П.,
к.мед.н., асистент Вівсяник В.В.,
к.мед.н., асистент Бuzдуган І.О.,
к.мед.н., асистент Неміш І.Л.,
аспірант Маліневська-Білійчук О.В.,
аспірант Литвиненко О.Ю.,

аспірант Марчук І.О.,
аспірант Муринюк Т.І.,
аспірант Шурма А.І.,
аспірант Фрунза А.В.,
аспірант Тащук М.В.,
аспірант Гоян А.В.,
аспірант Шевчук М.М.,
аспірант Чобану Я.В.

Секретар засідання: начальник наукового відділу з сектором інноваційного розвитку, доктор філософії Доманчук Т.І.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Публічна презентація наукових результатів дисертації на здобуття ступеня доктора філософії 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»** в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

Науковий керівник: д.мед.н., професор Ступницька Ганна Ярославівна, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Рецензенти:

1. д.мед.н., професор Хухліна Оксана Святославівна, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

2. д.мед.н., професор Ілащук Тетяна Олександрівна, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

СЛУХАЛИ: доповідь здобувачки Галицької Валерії Олександрівни, який виклала суть та основні положення дисертації на тему: **«Діагностика та диференційоване лікування поєднаного перебігу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2»**.

Здобувачка обґрунтувала мету і завдання дослідження, новизну й актуальність роботи, охарактеризувала методи дослідження, виклала результати дослідження та висновки (15 хв.).

Науковий керівник: д.мед.н., професор Ступницька Ганна Ярославівна дала позитивну характеристику здобувачці.

У науковій дискусії взяли участь: д.мед.н., професор Савка І.Г., д.мед.н., професор Хухліна О.С., д.мед.н., професор Ілащук Т.О., д.мед.н., професор Тодоріко Л.Д., д.мед.н., доцент Бобкович К.О., к.мед.н., доцент Сем'янів І.О., к.мед.н., асистент Чернецька Н.В.,

Питання задавали:

Д.мед.н., професор Хухліна Оксана Святославівна, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. Чому, на вашу думку, найнижчі показники ОФВ1 спостерігалися у пацієнтів із астма-ХОЗЛ перехрестом та ЦД2 у порівнянні з ізольованим ХОЗЛ та астма-ХОЗЛ перехрестом без коморбідного ЦД2 типу? Які патофізіологічні механізми залучені в процес прогресування ХОЗЛ?

Здобувач: Дякую за запитання, Оксано Святославівно. Дозвольте відповісти.

Ймовірною одною з причин отриманих результатів можуть бути більш виражені процеси ремоделювання у бронхах пацієнтів з АХП, молекулярною основою якого є процес епітально-мезенхімального переходу, причиною якого може бути хронічний вплив сигаретного диму та підвищеного рівня глікемії, а за наявності ЦД2 – мікросудинні ускладнення та глікозилювання білків (зокрема колагену та еластину легеневої паренхіми) внаслідок підвищеної кількості кінцевих продуктів глікації через посилення окисного стресу, запалення, старіння клітин і зміненого вуглеводного обміну.

Запитання: 2. Які фактори ризику виникнення астма-ХОЗЛ перехресту у пацієнтів із ізольованим перебігом ХОЗЛ та бронхіальної астми?

Здобувачка: Дякую за запитання, Оксано Святославівно.

Що стосується генетичних факторів ризику, то є повногеномне дослідження 2023 року, яке фіксує, що астма-ХОЗЛ перехрест пов'язаний із специфічним генетичним фоном, незалежним від астми та ХОЗЛ, де також було виявлено кілька сигналів, які асоціювались з астма-ХОЗЛ перехрест і не були зумовлені курінням чи віком при встановленій астмі. Іншими факторами ризику є часті респіраторні захворювання в ранньому дитинстві, та ознаки порушення функції зовнішнього дихання в більш ранньому віці ніж при ХОЗЛ, куріння матері, активне куріння, вплив професійних чинників та забруднення навколишнього повітря, недотримання базисної терапії.

Запитання: 3. Яку роль відіграє дисліпідемія у розвитку та прогресуванні астма-ХОЗЛ перехресту у хворих на ЦД2? Яка патофізіологічна основа доцільності контролю ліпідного спектру крові?

Здобувач: Дякую за запитання, Оксано Святославівно, дозвольте відповісти.

У нещодавньому дослідженні щодо профілів коморбідності у пацієнтів із астма-ХОЗЛ перехрестом стверджують, що у більше 40% спостерігаються порушення ліпідного обміну. Науковці говорять про ймовірний вплив саме оксидативного стресу та статусу куріння, адже нікотин може впливати на активність ліпопротеїнази, що призводить до зниження кліренсу ліпідів, дисрегуляції тригліцеридів, порівняно з некурцями. Більше того в публікації 2023 року було показано оберненопропорційну кореляцію рівня тригліцеридів та функції зовнішнього дихання. І ще в одному мета-аналізі було показано негативну кореляцію тригліцеридно-глюкозного індексу з функцією

зовнішнього дихання і вираженістю респіраторних симптомів, зокрема кашлю, хрипів.

Д.мед.н., професор Ілашук Тетяна Олександрівна, завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. Які пацієнти із бронхообструкцією на вашу думку можуть отримати найбільшу потенційну користь від застосування статинів у комплексній терапії?

Здобувачка: Дякую за запитання, Тетяно Олександрівно, дозвольте відповісти.

За дослідженнями останніх років вказується, що пацієнти із ХОЗЛ, які приймають ІКС отримували найбільшу користь. А як ми знаємо, за рекомендацією GINA початкова терапія пацієнтів із астма-ХОЗЛ перехрестом повинна включати ІКС та БДТД. Більше того є дослідження 2023 року, яке показало, що застосування статинів веде до зменшення ризику виникнення печінкової, ниркової та серцевої недостатності у пацієнтів із астма-ХОЗЛ перехрестом, незалежно від віку, статі, супутніх захворювань або застосування пацієнтами ІКС чи ОКС, а комбінована терапія ІКС та статинів зменшувала ризик печінкової недостатності, а застосування статинів із ОКС зменшувало ризик печінкової, ниркової та серцевої недостатності.

Запитання: 2. За рахунок яких механізмів при прийомі розувастатину покращувалась толерантність до фіз навантаження та підвищувались показники функції зовнішнього дихання?

Здобувачка: Дякую за запитання, Тетяно Олександрівно, дозвольте відповісти.

Численні дослідження показують плейотропні властивості розувастатину, зокрема зниження вираженості системного запалення, пригнічення такого процесу як Netosis (утворення нейтрофільних позаклітинних пасток), також є нещодавні свідчення про зменшення опосередкованого Th17 нейтрофільного запалення, а якраз у пацієнтів з АХП та ЦД2 фіксувались найвищі рівні нейтрофілів, що в інших дослідженнях асоціювалось із швидшим падінням функції легень. Проте все ж таки, на нашу думку, те що пацієнти 1 групи проходили вірогідно довшу відстань після лікування порівняно з 2 групою обумовлено комплексним підходом до їх лікування із призначенням адекватної базисної терапії та комплексу легеневої реабілітації.

Запитання: 3. Розкажіть будь ласка детальніше, що включав в себе комплекс легеневої реабілітації у пацієнтів із астма-ХОЗЛ перехрестом та супутнім цукровим діабетом 2 типу?

Здобувачка: Дякую за запитання, Тетяно Олександрівно, дозвольте відповісти. Він включав навчання пацієнтів правильної техніки інгаляції, відмови від куріння, розяснення важливості уникнення чинників ризику загострення та дотримання базисної терапії, дихальні вправи, тренування 5 разів на тиждень по 30 хв, дієтичні рекомендації та психологічну консультацію.

Д.мед.н., професор Тодоріко Лілія Дмитрівна, завідувач кафедри фтизіатрії та імунології Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. У доповіді було озвучено про ймовірний захисний ефект sCD14 при бронхіальній астмі. Скажіть будь ласка чим його можна пояснити?

Здобувачка: Дякую за запитання, Ліліє Дмитрівно, дозвольте відповісти. Потенційну захисну роль sCD14 при астмі науковці з Іспанії пояснюють тим, що з'єднання ліпополісахариду із рецептором CD14 та TLR4 на моноцитах та макрофагах стимулює виділення ІЛ-12 та ІЛ-18 та внаслідок цього диференціації в бік Th-1, таким чином протидіючи Th-2 бронхіальній астмі.

Запитання: 2. Скажіть будь ласка чи спостерігалась різниця у рівнях sCD14 між рандомізованими групами порівняння пацієнтів із астма-ХОЗЛ перехрестом з ізольованими ХОЗЛ, астмою та цукровим діабетом 2 типу. Якщо так, то чим це було обумовлено?

Здобувачка: Дякую за запитання, Ліліє Дмитрівно, дозвольте відповісти.

У нашому дослідженні статистично достовірної різниці між групами з бронхообструкцією не було виявлено, хоча спостерігалась тенденція до вищих рівнів даного показника у 3 та 4 групі, порівняно з такими у 1, та нижчих порівняно з 2 групою. У пацієнтів з астма-ХОЗЛ перехрестом та супутнім цукровим діабетом 2 типу, попри виражену гіперглікемію, як і у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, була також і дисліпідемія на фоні оксидативного стресу, а їх синергетичний прозапальний ефект ймовірно пояснює вірогідно вищі рівні sCD14, порівняно з 5 групою, де медіани не відрізнялись від таких у здорових добровольців. Адже тільки гіперглікемія не асоціювалась із підвищеним sCD14 у нещодавньому дослідженні 2023 року іспанського науковця.

Запитання: 3. Яка базисна терапія призначалась пацієнтам із астма-ХОЗЛ перехрестом та цукровим діабетом 2 типу і була найбільш ефективною?

Здобувачка: Дякую за запитання, Ліліє Дмитрівно, дозвольте відповісти. Потрійна базисна терапія, що включала умеклідинію бромід, вілантерол, флутиказон або олодатерол, тіотропію бромід та флутиказон.

К.мед.н., доцент Бобкович Катерина Олегівна, доцент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. У яких працях висвітлено результати вашої роботи?

Здобувачка: Дякую за запитання, Катерино Олегівно, дозвольте відповісти. За результатами проведеного дисертаційного дослідження опубліковано чотири статті, три з яких у фахових виданнях України, і четверта, що індексується у базі Scopus.

Запитання: 2. Чи виключали ви із дослідження пацієнтів із LADA діабетом?

Здобувачка: Дякую за запитання, Катерино Олегівно. Ми не акцентували увагу на пацієнтах із даною патологією і не проводили додаткових обстежень на виявлення антитіл до підшлункової залози, а тому і не виключали таких пацієнтів.

К.мед.н., доцент Сем'янів Ігор Олександрович, доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. Які діагностичні критерії використано для встановлення астма-ХОЗЛ перехресту?

Здобувачка: Дякую за запитання, Ігоре Олександровичу, дозвольте відповісти. Згідно рекомендаціями GINA діагноз астма-ХОЗЛ перехресту встановлювали шляхом виключення типової астми та типового ХОЗЛ за рядом ознак : вік початку захворювання, раніше діагностована астма або ХОЗЛ, Патерн респіраторних симптомів та перебіг захворювання з часом – добова і сезонна варіабельність та мінливість симптомів з часом або їх стійкість, легенева функція в міжсимптомний період, стійкість обмеження повітряного потоку, в анамнезі наявність інших алергічних станів або впливу факторів ризику – тютюну та шкідливих речовин, а також за рентгенологічними ознаками. При наборі приблизно однакової кількості балів астми та ХОЗЛ виставлявся діагноз астма-ХОЗЛ перехресту.

К.мед.н., асистент Чернецька Наталія Василівна, асистент кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. За якими формулами ви вираховували індекси системного запалення?

Здобувачка: Дякую за запитання, Наталія Василівно.

Індекси системного запалення вираховували із загального аналізу крові. Індекс системного імунного запалення розраховувався за формулою абсолютне значення нейтрофілів помножене на абсолютне значення тромбоцитів та поділене на абсолютне значення лімфоцитів, а індекс системної запальної відповіді за формулою абсолютне значення нейтрофілів помножене на абсолютне значення моноцитів та поділене на абсолютне значення лімфоцитів.

Аспірант Маліневська-Білійчук Олександра Володимирівна, аспірант кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. Хто ще досліджував дане питання ? Чи проводились подібні дослідження в Україні чи поза її межами?

Здобувачка: Дякую за запитання.

Питання поєданого перебігу астми та ХОЗЛ вивчали у Національному інституті фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України Юрій Іванович Фещенко, проте там не фокусувалися на супутньому цукровому діабеті. Профілі коморбідності вивчали в Центральному науково-дослідному інституті амбулаторної допомоги в Німеччині, Берлін та у Науковому центрі охорони здоров'я Техаського університету.

Аспірант Ташук Максим Вікторович, аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. Як визначається індекс BODE?

Здобувачка: Дякую за запитання. Інтегральний індекс BODE визначається на основі індексу маси тіла, ступеню обструкції об'єму форсованого видиху в першу секунду, дистанції пройденій за 6 хвилин та ступеню вираженості задишки. Визначає тяжкість перебігу та прогноз виживаності пацієнтів із ХОЗЛ.

Д.мед.н., професор Савка Іван Григорович, проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи та міжнародних зв'язків Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. Скажіть будь ласка яким чином ви визначали рівень вісцерального жиру?

Здобувачка: Дякую за запитання, Іване Григоровичу, дозвольте відповісти.

Рівень вісцерального жиру вимірювався при використанні такого методу як біоімпедансометрія за допомогою портативного апарату Tanita. Даний метод заснований на вимірюванні опору біологічних тканин тіла при проходженні електричного струму. Окрім рівня вісцерального жиру отримували наступні показники: індекс маси тіла, вага, відсоток жирової маси, кількість м'язової маси та відсоток води в організмі.

На всі запитання здобувачка дала вичерпні відповіді.

1. Виконання освітньо-наукової програми

Здобувачкою Галицькою В.О. повністю виконано індивідуальний навчальний план відповідно до акредитованої освітньо-наукової програми «Медицина» Буковинського державного медичного університету.

Здобувачка Галицька В.О. здобула глибинні знання в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.02 – внутрішні хвороби); оволоділа загальнонауковими (філософськими) компетентностями, спрямованими на формування системного наукового світогляду, професійної етики та загально-культурного кругозору; набула універсальних навичок дослідника, зокрема, усної та письмової презентації результатів власного наукового дослідження українською мовою, застосування сучасних інформаційних технологій у науковій діяльності, організації та проведення навчальних занять, управління науковими проектами та складання пропозицій щодо фінансування наукових досліджень, реєстрації прав інтелектуальної власності; здобула мовні компетентності, достатні для представлення та обговорення результатів своєї наукової роботи іноземною мовою (англійською) в усній та письмовій формі, а також для повного розуміння іншомовних наукових текстів з відповідної спеціальності.

2. Виконання індивідуального плану наукової роботи (наукова складова акредитованої освітньо-наукової програми)

Індивідуальний план наукової роботи здобувачки Галицької В.О. був затверджений рішенням Вченої ради Буковинського державного медичного університету від 01.10.2020 р. (протокол № 2). Науковий керівник, д.мед.н., професор Ступницька Ганна Ярославівна, професор кафедри пропедевтики

внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету. Термін виконання роботи: 2020-2024 роки.

Усі розділи індивідуального плану наукової роботи здобувачки виконані своєчасно, в установлені терміни, що підтверджено результатами проміжної та підсумкової атестації.

Дослідження (клінічні, лабораторні та інструментальні) проведені своєчасно і в повному обсязі із застосуванням сучасних та інформативних методів.

3. Актуальність дисертації. Хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальна астма є найпоширенішими хронічними респіраторними захворюваннями, розповсюдженість яких на 2019 рік сягала 212,3 млн. та 262,4 млн. випадків відповідно. Достеменно відомо, що дані захворювання є гетерогенними і можуть співіснувати в одного пацієнта, що асоціюється із вищою частотою загострень і госпіталізацій, швидшим падінням функції легень та нижчою якістю життя, більшою кількістю супутніх захворювань порівняно із хворими лише на бронхіальну астму та лише хронічним обструктивним захворюванням легень, що призводить до виникнення більших економічних збитків та більшого тягаря для системи охорони здоров'я. Метаболічні порушення, зокрема цукровий діабет, є однією із найчастіших коморбідних патологій при астма-ХОЗЛ перехресті, що супроводжується наявністю взаємообтяжуючих механізмів – хронічне низькорівневе системне запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, а також негативний вплив власне цукрового діабету на легеневу функцію; в той же час існує обмаль даних щодо підходу до лікування цієї поєднаної патології, обмежуючись рекомендаціями продовжувати відповідне лікування.

4. Тема дисертації затверджена Вченою Радою Буковинського державного медичного університету як «Діагностика та диференційоване лікування поєданого перебігу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2» (протокол № 2 від 01.10.2020 р.).

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

Дисертаційне дослідження здобувачки Галицької Валерії Олександрівни на тему «Діагностика та диференційоване лікування поєданого перебігу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2» виконано в межах НДР кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету (БДМУ): «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, терміни виконання 2020-2024 роки), та є її фрагментом.

6. Наукові положення, розроблені особисто здобувачкою, та їх новизна

Здобувачкою визначені мета та завдання дослідження; розроблена його програма, обрані методи і визначені обсяги дослідження; проведені літературний та патентно-інформаційний пошук; власноруч сформована база даних пацієнтів; розроблено формуляри інформованої згоди та протоколи обстеження пацієнтів; створені журнали реєстрації пацієнтів; організовано підбір пацієнтів; здійснена статистична обробка, аналіз та інтерпретація отриманих результатів. Здобувачкою власноруч написані всі розділи дисертації, підготовані таблиці і рисунки, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації. За результатами роботи підготовлені до публікацій наукові статті та тези.

7. Нові науково обґрунтовані теоретичні та/або експериментальні результати проведених здобувачем досліджень. Згідно з вимогами практичної охорони здоров'я в галузі внутрішньої медицини узагальнено та доповнено наукові дані щодо клініко-патогенетичних особливостей поєданого перебігу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та супутнього цукрового діабету типу 2 на підставі результатів комплексного дослідження окремих ланок патогенезу. Запропоновано вирішення одного із завдань внутрішньої медицини спрямованого на підвищення ефективності лікування хворих на астма-ХОЗЛ перехрест із супутнім цукровим діабетом типу 2 на підставі проведених клініко-лабораторних та інструментальних досліджень. Вперше доведено, що додаткове до потрійної базисної терапії застосування розувастатину та комплексу легеневої реабілітації, що включає навчання, дихальні вправи, тренування 5 разів на тиждень по 30 хв, дієтичні рекомендації та психологічну консультацію сприяє покращенню контролю симптомів та підвищенню якості життя, витривалості до субмаксимального навантаження, складу тіла, зниження проявів бронхіальної обструкції, покращення ліпідного спектру крові, зниження рівня оксидативного стресу та системного запалення з покращенням ендотеліальної функції.

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

Достовірність та обґрунтованість наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, зумовлена правильно обраними методичними підходами, достатньою кількістю клінічного матеріалу із використанням сучасних, інформативних методів дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням роботи.

Наявний у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень і містить необхідну наукову інформацію.

Грунтовними є аналіз та узагальнення результатів дослідження, при написанні яких було використано достатню кількість літературних джерел для порівняння отриманих даних здобувачки з уже існуючими науковими працями, дотичними до даної теми. Наукові положення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень, характеризуються логічним поясненням і достатньо висвітлені в опублікованих наукових працях.

Здобувачем застосовано декілька ступенів статистичної обробки матеріалів достатньої глибини, включаючи методи непараметричної

статистики, з використанням електронних таблиць STATISTICA 10.0 та бази даних у системі Microsoft Excel 2019, 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

9. Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені 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 підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 року); 32-nd International Congress 2022 of the ERS (4-6 вересня Барселона, Іспанія); на 104-й підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 06, 08, 13 лютого 2023 року); 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); на 105-й науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченій 80-річчю БДМУ (м. Чернівці, 05, 07, 12 лютого 2024 р.).

10. Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій та конкретний особистий внесок здобувача до всіх наукових публікацій, опублікованих зі співавторами та зарахованих за темою дисертації

За матеріалами дисертації опубліковано 12 друкованих праць, у тому числі 4 статті (4 статті – у фахових виданнях України, із них 1 стаття у журналі, що індексується в наукометричній базі Scopus) та 8 публікацій в матеріалах вітчизняних і зарубіжних з’їздів та конгресів (з яких 1 - у Європейському респіраторному журналі (European Respiratory Journal), віднесеного до 1-го квартилю (Q1)).

Результати дисертаційної роботи повністю висвітлені в опублікованих працях, які за змістом відповідають їй і в сукупності дозволяють дістати цілісне враження про виконану роботу. Особистий внесок здобувача в працях, є основним. (Список публікацій, Додаток 1).

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

Дисертанткою Галицькою В.О. особисто визначено напрямок роботи, проведено інформаційно-патентний пошук, проаналізовано опубліковану наукову літературу щодо даної проблеми, проведено дослідження, самостійно здійснено збір та аналіз клінічного матеріалу з його подальшою статистичною

обробкою. Самостійно проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження та їх оформлення, а також розроблено основні теоретичні та практичні положення роботи.

Всі клінічні обстеження пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, бронхіальною астмою, астма-ХОЗЛ перехрестом, цукровим діабетом 2 типу та практично здорових осіб виконані самостійно, так само як і науковий аналіз результатів досліджень, розробка та обґрунтування методів лікування. Здобувачка самостійно написала всі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації сформульовано спільно з науковим керівником. Особисто дисертанткою було написано та подано до друку тези та статті, підготовано доповіді про результати дослідження.

12. Висновок Комісії з питань етики

Комісія з питань етики, щодо дотримання етичних принципів при виконанні дисертаційного дослідження Галицької Валерії Олександрівни «Діагностика та диференційоване лікування поєданого перебігу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2» позитивно оцінила наукову роботу (протокол №5 від 15.02.2024 р.).

13. Характеристика первинної документації

Комісія з перевірки первинної документації дисертаційної роботи при Буковинському державному медичному університеті, провела перевірку первинної документації дисертації Галицької Валерії Олександрівни і дійшла висновку, що представлені документи достовірні та повністю відповідають сутності виконаної дисертаційної роботи та вимогам до неї.

14. Перевірка дисертаційної роботи на наявність академічного плагіату

Комісією 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.) проведено первинну експертизу на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі Галицької В.О. на тему «Діагностика та диференційоване лікування поєданого перебігу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2». Перевірка засвідчила унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (96,1%), що дозволяє стверджувати відсутність порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

15. Оцінка змісту, мови та стилю дисертації

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю викладання. Дисертація оформлена відповідно до вимог, побудована за традиційною схемою, містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів та методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки. Дисертація викладена на 228 сторінках (156 сторінок основного тексту).

В анотації дисертації представлено стислий виклад основних положень дисертаційної роботи українською та англійською мовами. У вступі автором викладено актуальність теми, мету і завдання роботи, наукову новизну, практичне значення та впровадження результатів роботи, апробацію результатів дослідження, загальну характеристику роботи.

Перший розділ – огляд літератури під назвою «Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та цукрового діабету типу 2» викладено на 28 сторінках та складається із 4 підрозділів. У підрозділі 1.1 описаний сучасний стан проблеми поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальної астми (БА) та цукрового діабету типу 2 (ЦД2). У підрозділі 1.2 висвітлено питання гіпердіагностики та гіподіагностики, диференційної діагностики ХОЗЛ, БА, АХП. У підрозділі 1.3 розглянуто патогенетичні та молекулярні механізми, біомаркери поєданого перебігу АХП та ЦД2. У підрозділі 1.4 висвітлено основні напрямки лікування пацієнтів із поєднаним перебігом АХП та ЦД2, невирішені питання застосування статинів та легеневої реабілітації. Розділ завершується коротким резюме. Викладений матеріал свідчить про вміння автора критично і логічно оцінити стан проблеми, що вивчається, і провести глибокий аналіз невирішених питань.

У другому розділі «Матеріали та методи досліджень» на 20 сторінках міститься детальний опис дизайну дослідження, клініко-лабораторних, інструментальних методик, сформульовано критерії включення та виключення, вказано інформацію стосовно основних статистичних інструментів, що використовувались в роботі для систематизації даних. Розділ структуровано на 2 підрозділи та 4 підпункти.

Третій розділ, що має назву «Особливості клінічного перебігу при коморбідному поєднанні бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2», викладений на 18 сторінках, складається з трьох підрозділів, у яких автор висвітлює клінічні прояви та показники якості життя пацієнтів, показники спірографії та біоімпедансометрії, толерантність до фізичного навантаження та індекс BODE при поєднаному перебігу АХП та ЦД2. Розділ достатньо ілюстрований, закінчується змістовним висновком.

Четвертий розділ дисертаційної роботи під назвою «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» викладений на 24 сторінках, структуровано на 7 підрозділів. Розділ присвячений аналізу отриманих показників вуглеводного обміну та ліпідного профілю, протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові, інтегральних гематологічних маркерів активності запалення, sCD14, функціонального стану ендотелію, кореляційних зв'язків між даними спірометрії, біоімпедансометрії та індексами інсулінорезистентності. Розділ достатньо ілюстрований, закінчується змістовним резюме.

П'ятий розділ під назвою «Ефективність застосування розувастатину та легеневої реабілітації у пацієнтів із поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2» 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. Він поданий на 19 сторінках з достатньою кількістю таблиць та рисунків, наприкінці розділу наведені ґрунтовні висновки.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження викладений на 24 сторінках. Автор висвітлює основні результати роботи, порівнює власні результати досліджень та співставляє їх, використовуючи сучасні дані літератури, проводить дискусію.

Висновки та практичні рекомендації логічно витікають з отриманих результатів, відповідають меті і завданням роботи.

Список використаних джерел містить 317 найменувань, із них 21 – кирилицею, 296 – латиною. Оформлений згідно вимог. Звертає увагу переважний відсоток англomовної літератури.

Загалом робота викладена грамотно, літературною українською мовою, містить у собі наукову новизну та має практичний вихід.

16. Новизна дослідження та одержаних результатів

Новизна дослідження та висока інформативність одержаних результатів в роботі Галицької В.О. є безсумнівною і базується на патогенетичному обґрунтуванні даних щодо клінічного перебігу астма-ХОЗЛ перехресту, зокрема за поєданого перебігу з цукровим діабетом 2 типу.

Доповнено наукові дані, що при поєданому перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та цукрового діабету типу 2 спостерігаються істотніша вираженість симптомів, нижча якість життя пацієнтів.

Додатково встановлено, що хворим на астма-ХОЗЛ перехрест та цукровий діабет 2 типу притаманними є нижчі показники функції зовнішнього дихання, вищий ІМТ та рівень вісцерального жиру, нижча толерантність до субмаксимального навантаження, а також гірший прогноз та тяжкість перебігу захворювання.

Уточнено наукові дані, що за коморбідного перебігу АХП з ЦД2 відзначались більш виражені порушення вуглеводного, дисліпідемія з вірогідним підвищенням загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів дуже низької щільності, коефіцієнту атерогенності та тригліцеридно-глюкозний індекс та нижчим вмістом ліпопротеїнів високої щільності.

Доповнено, що за поєднання АХП та ЦД2 спостерігаються збільшення протеолітичної активності, зниження ферментативної фібринолітичної активності плазми крові, більш виражені системне запалення, оксидативний стрес та ендотеліальна дисфункція.

Вперше встановлені статистично значущі кореляції між sCD14 та інсуліном, sCD14 і ліпопротеїнами високої щільності, а також асоціації ТГІ з

НОМА-IR, QUICKI, ОФВ₁, ФЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ, повільною ЖЄЛ. Помітним був зв'язок між % жиру, рівнем вісцерального жиру з ОФВ₁, ФЖЄЛ, повільною ЖЄЛ.

На підставі оцінки клініко-лабораторних даних доведено, що додавання до потрійної базисної терапії розувастатину та комплексу легеневої реабілітації пацієнтам на АХП та ЦД2 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 профілю крові (зменшення загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів дуже низької щільності, коефіцієнту атерогенності та тригліцеридно-глюкозного індексу та підвищення ліпопротеїнів високої щільності), зниження рівня оксидативного стресу (за показником 8-ізопростану) та системного запалення (СРБ, sCD14) з покращенням ендотеліальної функції (підвищення сумарних метаболітів NO, зниження ET-1).

17. Практичне значення роботи

Сформульовані основні наукові положення у дисертаційному дослідженні Галицької Валерії Олександрівни є практично цінними. На підставі отриманих результатів щодо покращення контролю симптомів та підвищення якості життя, витривалості до субмаксимального навантаження, складу тіла, зниження проявів бронхіальної обструкції, покращення ліпідного спектру крові, зниження рівня оксидативного стресу та системного запалення з покращенням ендотеліальної функції вперше доведено ефективність додаткового призначення розувастатину та комплексу легеневої реабілітації до потрійного базисного лікування пацієнтів із астма-ХОЗЛ перехрестом та супутнім цукровим діабетом типу 2.

18. Впровадження результатів дослідження в практику

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 кафедр терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, що підтверджено відповідними актами впроваджень.

19. Відповідність змісту дисертації вимогам, що пред'являються на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Галицької Валерії Олександрівни на тему «Діагностика та диференційоване лікування поєданого перебігу бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2» є завершеним самостійним науковим дослідженням здобувачки,

в якому містяться нові науково обґрунтовані результати проведених досліджень, що розв'язують конкретне науково-практичне завдання в галузі медичних наук – медицина: підвищення ефективності лікування хворих на астма-хронічне обструктивне захворювання легень перехрест із супутнім цукровим діабетом типу 2 шляхом додаткового призначення розувастатину та легеневої реабілітації на підставі вивчення особливостей клініко-інструментальних та біохімічних досліджень.

Висновок

Дисертаційна робота Галицької Валерії Олександрівни повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», Постановою Кабінету Міністрів України від 19.05.2023 року № 502 «Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України з питань підготовки та атестації здобувачів наукових ступенів» та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 року № 40 і може бути рекомендована до офіційного захисту в разовій спеціалізованій вченій раді.

Засідання рекомендує Галицькій В.О. звернутися до Вченої ради Буковинського державного медичного університету з письмовою заявою про утворення разової ради.

Голосували «За» – 35 із 35 присутніх.

Голова засідання
проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
та міжнародних зв'язків Буковинського
державного медичного університету,
д.мед.н., професор



Іван САВКА

Список публікацій здобувача

1. Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Halytska VO, Stupnytska NYa. Clinical features of asthma-COPD overlap with comorbid type 2 diabetes mellitus. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(4):264-8. doi: [10.22141/2224-0721.19.4.2023.1283](https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1283) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку)

2. Галицька ВО, Ступницька ГЯ. Клінічно-патогенетичні особливості поєднання астма-ХОЗЛ перехресту та цукрового діабету 2-го типу. Український медичний часопис. 2023;6:67-75. doi: [10.32471/umj.1680-3051.158.249519](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.158.249519) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку)

3. Галицька ВО, Ступницька ГЯ. Ефективність використання розувастатину та легеневої реабілітації у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, ХОЗЛ та цукрового діабету 2-го типу. Буковинський медичний вісник. 2023;27(4):26-31. doi: [10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.6](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.6) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку)

4. Галицька ВО, Ступницька ГЯ. Прогностичне значення тригліцеридно-глюкозного індексу у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, бронхіальною астмою, та їх поєднанням. Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):3-6. doi: [10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.1](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.1) (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку)

2. Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Галицька В. О., Ступницька Г. Я. Рациональний підхід у лікуванні поєданого перебігу астма-ХОЗЛ перехресту та цукрового діабету 2 типу. Збірник тез та постерних робіт «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» з міжнародною участю березень – травень 2021 року. Харків 2021, с.79 (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)

2. Галицька В. О., Ступницька Г. Я. Сучасний стан проблеми поєднання хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету типу 2. В: Федів О.І., редактор. Мат. наук.-практ. конф. з міжнародн. участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини», присв. 100-річчю від дня народження проф. О.І. Самсон; 2021 квіт. 15-16;

Чернівці. Чернівці; 2021, с. 19-20. *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення тези до друку).*

3. Halytska V.O. Bronchial asthma in combination with diabetes mellitus type 2 – the current state of the problem. В: Андрієць О.А., Іващук О.І., Безрук В.В., редактори. Матеріали 103-ї підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022, м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 р. - Чернівці:Медуніверситет,2022 с.92-3. *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення тези до друку).*

4. V. Halytska, G. Stupnytska, O. Fediv. The evaluation of patients' life quality, spirometry parameters and level of exercise tolerance in case of asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 (DM2). 212. 32-nd International Congress 2022 of the ERS (4-6 вересня Барселона, Іспанія). European Respiratory Journal 2022 60: 1897; doi: 10.1183/13993003.congress-2022.1897 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)*

5. Галицька В.О. Клінічні особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та цукрового діабету 2 типу. В: Андрієць О.А., Грицюк М.І., Безрук В.В, редактори. Матеріали 104-ї підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, 06, 08, 13 лютого 2023 року) - Чернівці:Медуніверситет, 2023. – с. 111-2 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)*

6. Halytska V.O., Stupnytska G.Ya., Fediv O.I. The state of carbohydrate metabolism in patients with asthma-COPD overlap and diabetes mellitus type 2 В: Хухліна О.С., редактор. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції” (Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, 16-17 березня 2023 року) – Чернівці:Медуніверситет,2023. – с. 133-4 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)*

7. Галицька В.О., Ступницька Г.Я. Протеолітична та фібринолітична активність плазми крові у пацієнтів з поєднаним перебігом бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2 типу (АХП+ЦД2). VIII International scientific and practical conference «Scientific Research as a Mechanism of Effective Human Development» (31 січня – 2 лютого 2024 року) Sofia, Bulgaria, International Scientific Unity. 2024. с. 151-2 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)*

8. Галицька В.О. Функціональний стан ендотелію у пацієнтів за поєданого перебігу астма-хозл перехресту та цукрового діабету 2 типу. В: Геруш І.В., Грицюк М.І., Безрук В.В., редактори. Матеріали підсумкової 105-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ (м. Чернівці, 05, 07, 12 лютого 2024 р.) – Чернівці: Медуніверситет, 2024. с. 110-1 *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тези до друку)*