

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Ковчун Анни Володимирівни на тему: «Оптимізація диференціальної діагностики та лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з провідних причин захворюваності і смертності в усьому світі та становить значну економічно-соціальну проблему. За прогнозами, до 2030 року ХОЗЛ посіде третє місце серед причин смертності у світі. Сучасна концепція ХОЗЛ трактує його як захворювання з системними проявами, при якому ураження легень розглядається як один з компонентів захворювання. Незважаючи на встановлені патогенетичні шляхи розвитку ХОЗЛ, ефективність його лікування є невисокою, що обумовлено поліфенотипічністю хвороби. Для хворого на ХОЗЛ характерна множинність патологічних станів, які можуть взаємовпливати на клінічні прояви, що викликає труднощі у своєчасній діагностиці, підборі адекватного комплексного лікування захворювання.

ХОЗЛ традиційно розглядається, як одна з найважливіших причин поліцитемії, однак, в останніх публікаціях подається інформація, що анемія часто зустрічається у хворих на ХОЗЛ, а її патофізіологічний вплив на перебіг захворювання недооцінений. Питання, чи є анемія системним проявом ХОЗЛ, чи супутньою патологією, в даний час лишається дискусійним. Наявність анемії спотворює клініку ХОЗЛ, маскуючи основні клінічні прояви. Особливості перебігу ХОЗЛ за умов анемії дотепер не визначені, як і не розроблені рекомендації щодо ведення таких пацієнтів. Тому існує потреба подальшого вивчення механізмів розвитку анемії у хворих на ХОЗЛ, її асоціацій з важкістю захворювання, дихальною недостатністю, клінічним перебігом. Це, в свою чергу, надасть можливість оптимізувати комплексну медичну допомогу таким пацієнтам і поліпшити прогноз. Одним з перспективних напрямків лікування анемії, асоційованої з ХОЗЛ розглядається застосування препаратів, здатних вплинути на гепсидиновий бар'єр, а ефективність корекції АХЗ за допомогою рекомбінантного еритропоєтину не доведена, так як такі дослідження практично не проводились. Все вищевикладене визначає актуальність проблеми, яка вирішується здобувачем.

Робота Ковчун А. В. є фрагментом науково-дослідної теми кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти «Хвороби внутрішніх органів: предиктори розвитку, оптимізація діагностики, лікування та профілактики» (номер державної реєстрації 0116U004046). Автор особисто виконав клінічну частину роботи та, таким чином є співвиконавцем теми.

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

Дисертаційне дослідження виконано з дотриманням міжнародного та національного законодавства з питань етики відповідно вимогам закону України 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики». Дизайн (№2/І від 14 лютого 2017 р.) та результати (№ 3/10 від 06 жовтня 2020 р.) наукового дослідження було схвалено комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень медичного інституту Сумського державного університету.

На стадії планування досліджень було визначено мінімальний необхідний розмір вибірки (n), якого було б достатньо для коректної статистичної обробки отриманої інформації та оцінки ефективності лікування. Усього до дисертаційної роботи було включено 283 особи: 221 хворого на ХОЗЛ та 62 практично здорових осіб, що було достатнім для обґрунтованого статистичного аналізу. Критерій χ^2 Пірсона використовували для оцінки значущості відмінностей між фактичними якісними показниками. Визначення відмінностей середніх величин у більше ніж двох незв'язаних групах визначали за допомогою методики однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з подальшою поправкою Бонфероні. Для порівняння більше двох незалежних

вибірок непараметричних показників застосовували критерій Крускала-Уоллеса, для аналізу більше двох залежних непараметричних показників – двофакторний ранговий дисперсійний аналіз Фрідмана, а для порівняння двох зв'язаних непараметричних вибірок – критерій Уїлкоксона. У якості коефіцієнта кореляції використовували коефіцієнт Спірмена. Критерій Манна-Уїтні використовувався для порівняння показників у дослідній та порівняльній групах. Аналіз номінальних показників було проведено із використанням таблиць спряженості та критерію χ^2 Пірсона з поправкою на правдоподібність. Аналіз номінальних показників у двох пов'язаних вибірках проводили за допомогою критерію Мак-Німара. Результати клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень аналізувалися аспірантом з використанням програми SPSS-21 (№ ліцензії IDPQ2.ZVAU5.DO3O9).

Дисертаційне дослідження Ковчун А. В. виконано на високому рівні, у тому числі й методичному, з використанням комплексу сучасних методів дослідження. Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що були сформульовані в дисертації, логічно випливають з одержаних результатів, і є достатньо обґрунтованими. Вони відповідають поставленій меті і завданням дослідження.

Наукова новизна результатів дослідження.

Автором уперше в Україні вивчено частоту анемії (22,8 %) з верифікацією їх типів (АХЗ та залізодефіцитна анемія (ЗДА)) у хворих на ХОЗЛ. Дисертанткою доповнено наукові дані про те, що хворі на ХОЗЛ з анемією мають гірший клінічний перебіг захворювання та вищу частоту зустрічальності симптомів ХОЗЛ, що не залежало від типу анемії, проте було виявлено, що частота АХЗ збільшується по мірі зростання тяжкості перебігу ХОЗЛ.

Диференціальну діагностику АХЗ та ЗДА у хворих на ХОЗЛ було удосконалено тим, що окрім визначення рТФР та феритину, доцільним є визначення вмісту гепсидину.

У роботі вперше доведено, що застосування комбінованого лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ парентеральними препаратами заліза та ЕПО сприяє вагомому зниженню вмісту гепсидину, С-РП та феритину, а також покращенню клінічного перебігу ХОЗЛ та АХЗ (підвищення рівнів ОФВ₁ та якості життя на фоні зменшення рівня диспное, зростання вмісту гемоглобіну та СЗ) порівняно із монотерапією пероральними та парентеральними препаратами заліза.

Результати роботи включені до «Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я»: Спосіб диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, патент на корисну модель UA № 127627 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2018 03131 від 26.03.2018, опубл. 10.08.2018, бюлетень № 15 та Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, патент на корисну модель UA № 143848 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2020 02068 від 27.03.2020, опубл. 10.08.2020, бюлетень № 15.

Практичне значення отриманих результатів.

Дисертанткою обґрунтована доцільність вчасної верифікації типу анемії, що обґрунтовано негативним впливом анемії на клініко-функціональний перебіг ХОЗЛ, зокрема, більшою частотою кашлю та задишки, більш вираженими обструктивними розладами, вищою кількістю загострень та гіршою якістю життя у хворих на ХОЗЛ з АХЗ порівняно із хворими без анемії, еритроцитозом та ЗДА.

Встановлено, що диференціальна діагностика анемії (ЗДА та АХЗ) у хворих на ХОЗЛ, окрім аналізу вмісту рТФР, потребує проведення додаткових лабораторних обстежень, зокрема визначення вмісту гепсидину – вміст якого вищий за 25 нг/мл у хворих із зниженим вмістом гемоглобіну вказує на наявність АХЗ.

Обґрунтовано доцільність призначення базисної терапії у поєднанні з 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно та рекомбінантним ЕПО людини 3000 МО підшкірно 3 рази на тиждень протягом 4-х тижнів для хворих на ХОЗЛ із АХЗ, із подальшою оцінкою антианемічної (визначення рівней гемоглобіну та феритину) та протизапальної (дослідження вмісту гепсидину) ефективностей лікування після завершення терапії.

Практичне впровадження результатів дослідження у клінічну практику здійснено на базі КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»,

ЦОЗ «Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті №2. Теоретичне значення полягає у використанні отриманих результатів в освітньому процесі під час проведення занять та підготовки навчально-методичної літератури з дисциплін: внутрішня медицина, загальна практика-сімейна медицина, пульмонологія, які здійснювалися на кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету, кафедрі сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету, кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, кафедрі внутрішньої медицини І Дніпропетровської медичної академії, кафедрі внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 1 національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, персональний внесок здобувача.

За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць: 6 статей (зокрема, 5 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у виданні, що індексується базою даних Scopus), 2 патенти на корисну модель та 11 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій (2 – у виданні, що індексується базою даних Web of Science). Сукупність усіх публікацій відображає викладені в дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам Наказу МОН «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук» від 23.09.2019 р. № 1220.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

- 1 Ковчун А. В. Клінічно-функціональна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинових рецепторів / А. В. Ковчун, В. В. Кмита, Л. Н. Приступа. // Львівський клінічний вісник. – 2018. – №4 (24). – С. 33–38. (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку)
- 2 Ковчун А. В. Показники обміну заліза у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / А. В. Ковчун, В. В. Кмита, І. М. Медведєва, Л. Н. Приступа. // Буковинський медичний вісник, Т. 22. – 2018. – №4 (88). – С. 54–61. DOI: 10.24061/24130737XXII.4.88.2018.87 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).
- 3 Ковчун А. В. Механізми розвитку та клінічне значення анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / А. В. Ковчун, В. В. Кмита, А. М. Бондаркова, Л. Н. Приступа. // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень, Т. 6, – 2018. – № 4. – С. 359–370. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел та формулювання висновків).
- 4 Ковчун А. В. Особливості діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / А. В. Ковчун, В. В. Кмита, Л. Н. Приступа. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – № 4(22). – С. 621–625. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-07 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).
- 5 Приступа Л. Н., Ковчун А. В., Кмита В. В., Бондаркова А. М., Кучма Н. Г., Дудченко І. О., Рудика О. М. “Спосіб диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень”. Патент на корисну модель UA № 127627 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2018 03131 від 26.03.2018. Опубл. 10.08.2018, бюлетень № 15.
- 6 Ковчун А. В. Лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / А. В. Ковчун, Л. Н. Приступа // Астма та алергія. – 2020 – № 1. – С. 28–36. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-1-28-36 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).
- 7 Kovchun A. The impact of systemic inflammation on anemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Kovchun, V. Smilianov, N. Kuchma, V. Kachkovska, L. Prystupa // Wiadomości Lekarskie. – 2020 – № 73 (2). – P. 325 – 328. DOI: 10.36740/WLek202002123 (Здобувач: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).

- 8 Ковчун А. В., Приступа Л. Н., Качковська В.В., Швачко Д. В., Дада С., Приступа Л. Н. «Спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» Патент на корисну модель UA № 143848 U Україна МПК G01N 33/50 (2006.01), заявка № u 2020 02068 від 27.03.2020. Опубл. 10.08.2020, бюлетень № 15.
- 9 Ковчун А. В. Показники червоної крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / А. В. Ковчун, Л. Н. Приступа // Збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини». – Суми, 23–24 квітня 2015 р. – Суми: Сумський державний університет, 2015. – С. 59.
- 10 Ковчун А. В. Показники гемограми у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / А. В. Ковчун, Л. Н. Приступа // Збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини». – Суми, 21–22 квітня 2016 р., Т. 2. – Суми: Сумський державний університет, 2016. – С. 57–58.
- 11 Приступа Л. Н. Кількісні показники стану еритроцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за наявності анемії / Л. Н. Приступа, А. В. Ковчун // Перспективи розвитку медичної науки і освіти: Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, що присвячена 25-річчю Медичного інститут Сумського державного університету, м. Суми, 16–17 листопада 2017 р. – Суми: Сумський державний університет, 2017. – С. 101–102.
- 12 Ковчун А. В. Клініко-функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень за наявності анемії / А. В. Ковчун, Л. Н. Приступа // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 20–21 квітня 2017 р. – Суми: Сумський державний університет, 2017. – С. 259–260.
- 13 Kovchun A. V., Prystupa L. N. Contents of C-reactive protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease and anemia / A. V. Kovchun, L. N. Prystupa // Topical issues of theoretical medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists, Sumy, October 17–19, 2018. – Sumy: Sumy State University, 2018. – 51 p.
- 14 Ковчун А. В. Вміст гепсидину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією / А. В. Ковчун, Л. Н. Приступа // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Медична наука – 2018», Полтава, 16 листопада 2018. – Полтава: Укр. медична стомат. академія, 2018. – С. 20.
- 15 Ковчун А. В. Особливості диференціальної діагностики анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / А. В. Ковчун, Л. Н. Приступа // Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів», Тернопіль, 11–12 жовтня 2018. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. – С. 25–26.
- 16 Kovchun A. Systemic inflammation in patients with COPD and anemia of chronic disease / A. Kovchun, V. Kmyta, L. Prystupa // European Respiratory Journal, № 54(63), Madrid, Sep. 2019, PA2584; DOI: 0.1183/13993003.congress-2019.PA2584.
- 17 Ковчун А.В., Шевцова К.О., Приступа Л.Н. Аналіз клінічної ефективності лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Матеріали VIII Наукового симпозиуму «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа», Тернопіль, жовтень 01 – 03, 2020. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2020. – с. 31–32.
- 18 Kovchun A., Pustova A., Shevtsova K., Prystupa L. Laboratory efficacy of treatment of anemia of chronic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Abstract book of the International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists «Biomedical perspectives II», Sumy, October 20–22, 2020. – Sumy: Sumy State University, 2020. – 99 p.
- 19 Kovchun A., Prystupa L. Correction of the anemia of chronic disease among COPD patients // 2020 ERS International Congress: European Respiratory Journal № 56(64), 2020. p. 2986. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2986.

Апробація одержаних результатів.

Результати досліджень були оприлюднені на Міжнародних науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених (м. Суми, 2015, 2016, 2017, 2018, 2020 рр.), Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту СумДУ (м. Суми, 2017 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції (м. Тернопіль, 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених (м. Полтава, 2018 р.), Конгресах Європейського респіраторного товариства (м. Мадрид, Іспанія, 2019 р. та у онлайн-форматі, 2020 р.), VIII Науковому симпозиумі «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення (м. Тернопіль, 2020 р.).

Оцінка мови та стилю дисертації. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

Дисертаційна робота Ковчун А. В. викладена українською мовою, послідовно та за формально-логічною структурою з дотриманням відповідного наукового стилю написання. Матеріали роботи ілюстровані рисунками й доповнені таблицями.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації (протокол №1 перевірки роботи на плагіат системою StrikePlagiatism. Sumy State University від 09.11.2020 р.). Запозичення, виявлені у роботі, оформлені коректно, і не мають ознак плагіату. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням дисертантки Ковчун А. В.

Відповідність фаху.

Дисертаційна робота Ковчун А. В. «Оптимізація диференціальної діагностики та лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» за змістом завдань та сучасністю методів дослідження, які розв'язують конкретні наукові завдання, а також отриманими результатами, практичною та теоретичною значимістю відповідає спеціальності 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Загальний висновок.

Дисертантка у повному обсязі виконала наукову та освітню складові освітньо-наукової програми у відповідності до «Індивідуального плану наукової роботи здобувача вищої освіти ступеня доктора філософії», затвердженого Вченою радою Сумського державного університету (протокол № 3 від 07.11.2016 р.).

Робота Ковчун А. В. є закінченим і самостійним науковим дослідженням, актуальна, виконана на достатньому матеріалі з використанням сучасних методів досліджень, містить оригінальні, принципові та суттєві, раніше не захищені наукові положення. Дисертаційна робота «Оптимізація диференціальної діагностики та лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» за актуальністю проблеми, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу, інтерпретацією отриманих даних, науково-практичним значенням, повнотою викладу принципових наукових положень, що мають істотне значення для галузі знань 22 "Охорона здоров'я", спеціальності 222 "Медицина" повністю відповідає вимогам п. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167, а дисертант заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензенти:

**Завідувач кафедри патологічної анатомії
Медичного інституту
Сумського державного університету
д. мед. н., професор**

**Доцент кафедри внутрішньої медицини
з центром респіраторної медицини Сумського
державного університету, д.мед.н., доцент**



А. М. Романюк

В. Г. Псарьова